

CONTROLE DE QUALIDADE DE PRINCÍPIOS ATIVOS INORGÂNICOS

Sanclayver Corrêa ARAÚJO

ARAÚJO, Sanclayver Corrêa. **Controle de qualidade de princípios ativos inorgânicos**. Projeto de investigação científica do Curso de Farmácia – Centro Universitário Fibra, Belém, 2018.

O objetivo desta investigação é realizar análises químicas de amostras de carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, de hidróxido de magnésio, de hipoclorito de sódio e de ácido bórico. O tema apresenta relevância científica, porque possibilita gerar resultados que poderão contribuir para a comprovação dos testes farmacêuticos já realizados e para o incentivo à busca e manutenção da qualidade desses testes. A qualidade de medicamentos é assegurada por meio do cumprimento de especificações estabelecidas e torna-se obrigatória, não apenas por atender às necessidades comerciais, mas por ser um atributo legal, ético e moral, que atende aos requisitos técnicos do produto (GIL, GONÇALVES & FIGUEIREDO, 2010). As indústrias fabricantes de medicamentos,

insumos farmacêuticos e outros produtos sujeitos à Vigilância Sanitária devem possuir laboratórios de análises físico-químicas para a realização de testes de controle de qualidade e seguir as exigências e normas da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (BRASIL, 2010; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; DA SILVA *et al.*, 2014). No Brasil, a Farmacopeia de escolha é a Farmacopeia Brasileira, apesar de outras poderem ser adotadas, caso aquela amostra que a empresa trabalha não conste na Farmacopeia Brasileira. Essa concessão é dada pela RDC 37/2009, que sugere que as farmacopeias dos Estados Unidos, europeia, argentina, britânica, francesa, japonesa, mexicana ou portuguesa sejam utilizadas (BRASIL, 2009). Pela Lei 5991/73, a coleta de amostras de produtos é feita para análise a fim verificar suspeita de alteração ou fraude (GIL, GONÇALVES & FIGUEIREDO, 2010). As ações de fiscalização da qualidade de produtos são feitas pelos laboratórios centrais de saúde pública, que, por amostragem, é possível que alguma amostra não conforme possa passar despercebida, tendo super ou subdosagem, ou não apresentando o princípio ativo. Os produtos farmacêuticos analisados foram: carbonato de cálcio,

bicarbonato de sódio, de hidróxido de magnésio, de hipoclorito de sódio e de ácido bórico. O carbonato de cálcio é um pó branco, cristalino, inodoro, quando aquecido, seco ou em solução, é convertido gradativamente em carbonato de sódio. Apresenta como características a solubilidade em água e insolubilidade em etanol (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). É utilizado terapeuticamente como tampão fosfato na hemodiálise, como antiácido na hiperacidez gástrica para alívio temporário de indigestão e azia, e como suplemento de cálcio para prevenir e tratar a osteoporose. Também pode ser usado em casos de intoxicação, cálculos renais, e como agente adjuvante para o tratamento da diarreia e em casos de parada cardíaca. Reage com HCl, formando dióxido de carbono e cloreto de cálcio (CaCl_2). O seu uso excessivo com derivados do leite contendo cálcio pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia, insuficiência renal e alcalose metabólica. (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014.). É um medicamento isento de prescrição médica. O bicarbonato de sódio funciona neutralizando os íons H^+ e aumentando o pH estomacal. Para isso, é necessário que o pH gástrico suba o mais rápido possível após a administração do fármaco, e isso

ocorre adequadamente devido à rápida solubilidade do bicarbonato (CALIXTO, s.d.). Apresenta-se como uma substância alcalinizante que atua no meio extracelular, devido à impermeabilidade da membrana intracelular ao íon bicarbonato. A ingestão de uma solução de bicarbonato aumenta as concentrações de íons bicarbonato no plasma e diminui as concentrações do íon hidrogênio, o que confere as propriedades farmacológicas (*apud* MENDES, 2009). O hidróxido de magnésio é usado na refinação do açúcar e no processamento de urânio. Sua suspensão em água, chamada leite de magnésia, é utilizada para aliviar a prisão de ventre por seu efeito laxante e para aliviar indigestões e azia. Também pode ser usado como eficiente desodorante de pés e axilas (SCHWINN *et al.*, 2010). O leite de magnésia também estimula a liberação da colecistoquinina, um dos principais hormônios que controlam o processo de digestão (CARDOSO, 2016). Segundo as especificações analíticas da ANVISA, o leite de magnésia é um líquido branco, com odor característico, isento de grumos, sabor característico, de reação alcalina ao papel de tornassol e ao soluto de fenolftaleína. O hipoclorito de sódio (NaClO) apresenta-se na forma de um sal inorgânico branco,

totalmente solúvel em água, com massa molar de 74,44 g/mol, obtido pelo químico francês Labarreque por meio de uma reação entre cloro e hidróxido de sódio (NaOH), popularmente conhecido como soda cáustica. Tem propriedades antissépticas (TORABINEJAD & WALTON, 2009). É utilizado como saneante em processos de desinfecção, esterilização e desodorização de lixívia comerciais e industriais, estações de tratamento de água, piscinas, branqueamento de celulose, irrigação dentária e também para uso doméstico, como alvejante de roupas e desinfetante de uso geral, sendo popularmente conhecida no Brasil como água sanitária (NERVA, 2010). Pelo fato de o hipoclorito ser um forte agente oxidante, sua forma mais comum para se dosear é por meio da volumetria de oxirredução, que se chama de reação de oxirredução quando há transferência de elétrons, ou seja, reação de oxidação e redução. O ácido bórico é um composto inorgânico sólido que se apresenta na forma de cristais incolores ou como um pó branco. É um ácido de Lewis e possui uma estrutura trigonal plana, com ângulo de 120° entre as ligações B-F. É qualquer ácido que contenha boro e oxigênio. O termo aplica-se ao composto H_3BO_3 , que também é designado de ácido ortobórico ou

tecnicamente ácido tri-oxobórico (III). Os compostos de boro são conhecidos, há cerca de 6.000 anos atrás. Contudo o elemento Boro só foi descoberto em 1808 pelos químicos franceses Joseph Gay-Lussac e Louis Thénard e, num trabalho independente, pelo químico britânico Humphry Davy. Eles obtiveram o Boro após a redução do trióxido de boro com potássio. Quanto a sua solubilidade, é facilmente solúvel em água fervente e glicerol a 85% (v/v) e solúvel em etanol (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Em associação com outras substâncias, pode ser comercializado como antisséptico ginecológico como medicamento Lucretin® Dinill® ou visual ou como antifúngico conhecido como Fungol®. A forma mais comum de intoxicação por ácido bórico é a absorção pela pele. O ácido é bem absorvido por meio da pele lesada e mal absorvido em pele íntegra. Em decorrência do mau uso, a intoxicação pelo ácido bórico pode causar: náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia com coloração azul/esverdeada, cianose, queda de pressão sanguínea, letargia ou choque para assaduras, tintas, cremes para a pele, soluções de uso oftalmológico, entre outros. Recentemente está sendo utilizado para a produção da “amoeba”. Deve ser evitado

por pessoas que possuem alergia ao componente da água boricada. As análises aqui realizadas seguiram as normas da Farmacopeia Brasileira (2010). Para a análise de carbonato de cálcio, foi coletada uma amostra contendo 10 comprimidos, em uma farmácia comercial em Belém. Os comprimidos foram analisados pelo método de volumetria por complexação para determinar se a quantidade de carbonato de cálcio estava de acordo com a quantidade descrita no rótulo. Foi pesado exatamente cerca de 0,1g de cada amostra, previamente dessecada e transferido para um erlenmeyer de 250mL. Após a transferência, foram adicionados 50mL de água e 2mL de ácido clorídrico diluído, e cobertos com vidro de relógio para agitar o erlenmeyer até o carbonato de cálcio ser diluído. Foi calculado o ponto de equivalência teórico e titular com edetato dissódico 0,05 M SV até aproximadamente 2mL antes do ponto de equivalência previsto. E, por fim, foram adicionados 8mL de hidróxido de sódio SR e 150mg do indicador azul de hidroxinaftol. A titulação continuou com edetato dissódico 0,05 M SV até mudar para a cor azul. Foram titulados 100mg de cada amostra de carbonato de cálcio. A média do ponto de viragem equivalente às amostras foi de 20,87. Foram

encontrados 104,32 de cálcio em cada amostra de 100mg. Podendo-se concluir que, em média, houve 4,32 ou 4,32% de cálcio a mais na amostra. Logo, o valor total de cálcio no lote equivale a 782,4mg, tendo 32,4mg de cálcio acima do teor correspondente ao rótulo. Vale ressaltar que não foram encontrados na legislação valores referentes a 750 mg de carbonato de cálcio, apenas a RDC N°107, de 5 de setembro de 2016, referindo-se à concentração máxima 500mg de carbonato de cálcio em comprimidos mastigáveis. Para a análise de bicarbonato de sódio, em duas drogarias distintas, foram obtidas amostras de três marcas diferentes de bicarbonato de sódio. Foram dissolvidos 1.0180g, 1.0055g, 1.0094g, respectivamente, da amostra A; 1.0127g, 1.0010g, 1.0184g, respectivamente, da amostra B; 1.0354g, 1.0319g, 1.0051g, respectivamente, da amostra C, todas em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono. A titulação foi realizada com ácido clorídrico M SV, utilizando 0,2 mL de alaranjado de metila SI como indicador. Cada mL de ácido clorídrico M SV corresponde a 84,010 mg de NaHCO_3 . Todas as amostras analisadas não apresentaram resultados em concordância a Farmacopeia, pois apresentaram porcentagem superior a

101,0%. Podem ter ocorrido erros experimentais, como um erro sistemático, decorrente da falha de um equipamento, ou quanto à concepção de um experimento, também há a possibilidade do reagente, materiais e solução terem influenciado no resultado. A partir do desvio padrão, foi possível perceber que os valores de cada marca são valores muito baixos, o que mostra que os valores das amostras 1, 2 e 3, tanto da marca A, como da B e a da C apresentaram-se muito próximos entre si, ou seja, as medidas apresentaram alta precisão. Os valores encontrados no coeficiente de variação de cada marca mostraram que os dados apresentaram baixa dispersão, o que significa que os dados foram homogêneos, sendo o menor coeficiente o da marca C, com 0,295 %, e o coeficiente mais alto o da marca B, representando 0,647%, fato que confirma a elevada precisão dos testes realizados. Para as análises de hidróxido de magnésio, foram coletadas três amostras de uma marca de mesmo lote, vendidas em drogarias, as quais foram denominadas como Amostras R1, R2 e R3, visando ao anonimato das empresas responsáveis por sua produção. As titulações realizadas para a determinação do teor de $Mg(OH)_2$ foram feitas em

triplicata para garantia de melhores resultados. Foi dissolvido 0,1g da amostra em 2mL de ácido clorídrico 2 M; dissolvido em 5 mL de água e diluído com água para 50 mL. Foram adicionados 10 mL de tampão de cloreto de amônio pH10,0 e algumas gotas, aproximadamente 10, de negro de eriocromo TSI. Tituladas com edetato dissódico (EDTA) 0,1 M SV, conforme indicado na monografia, até a mudança da cor de violeta para azul. Cada mL de EDTA 0,1 M SV utilizado é equivalente a 2,431 mg de hidróxido de magnésio. Com a utilização do picnômetro, houve a determinação da densidade das amostras, onde $d=m/v$ em que a densidade absoluta do produto contida no picnômetro é igual a massa do produto resultante da M2-M1 (M2 – peso do picnômetro cheio; M1 – peso vazio), dividido pelo volume que é declarado no certificado de calibração. Os frascos de leite de magnésia eram a 8% (p/v) de $Mg(OH)_2$, e foi definida a densidade da suspensão. Após a titulação, foram obtidos os seguintes resultados: os frascos estavam a 8%, correspondendo ao critério da ANVISA, que determina que cada 100g deve conter não menos que 7,0 g e não mais que 8,5g de $Mg(OH)_2$. A Farmacopeia descreve como dentro do padrão desejável, em porcentagem,

conter no mínimo 95,0% e, no máximo, 100,5% de $\text{Mg}(\text{OH})_2$, o que se pode concluir que as amostras estão dentro do padrão de doseamento para esta suspensão farmacêutica. Para a análise de hipoclorito de sódio, foram adquiridas em um supermercado seis amostras de água sanitária contendo cloro ativo de três marcas diferentes e lotes diferentes, denominadas, amostras A, B e C e lotes 1, 2 e 3. Essas foram analisadas por meio da volumetria de oxirredução, conforme o teste de doseamento descrito na Farmacopeia Brasileira, volume 2. Primeiramente, foram transferidos 3 mL da amostra para um erlenmeyer de 250 mL com tampa, adicionaram-se 50 mL de água destilada, 1 g de iodeto de potássio e 10 mL de solução de ácido acético 6 M. A solução foi tampada, agitada e armazenada ao abrigo da luz por 15 minutos. Adicionou-se em uma bureta o tiossulfato de sódio 0,1 M SV e deu-se início à primeira titulação, onde, na reação entre hipoclorito de sódio, na presença de ácido acético e iodeto de potássio, ocorreu a formação de iodo, podendo ser observada a coloração marrom do titulado e, ao iniciar a titulação, a coloração mudou para amarelo devido à concentração de cloro ativo ser maior liberado sob a ação do ácido diluído, diminuindo a

concentração de iodo. Após a mudança de coloração para amarelo – esverdeado, adicionou-se 1 mL de amido SR, que, ao complexar, ocorreu a mudança de coloração para a cor azul escuro, e então iniciou-se a 2ª titulação até o total desaparecimento da cor azul, que indica que a reação chegou ao fim, ao ponto de viragem, e que o iodo restante foi completamente consumido pela solução de tiosulfato de sódio. Os pontos de viragem da segunda titulação foram anotados para que, se fosse possível, em seguida, fazer os cálculos para comparação dos resultados obtidos em análise com o que dispõe a Farmacopeia Brasileira e também o descrito na embalagem de cada amostra analisada. Além do método de titulação utilizado, por ácido-base, foi utilizado também a quimiometria. Ao término do teste de doseamento de hipoclorito de sódio, e, após serem coletados os dados de ponto de viragem, foram feitos cálculos para quantificar o teor de cloro ativo a partir do volume de titulante gasto. A Farmacopeia Brasileira (2010) estabelece que solução aquosa de hipoclorito de sódio deva conter no mínimo 1,9% (p/v) e no máximo 2,9% (p/v) de cloro ativo, já a legislação vigente indica que o teor de cloro ativo nessas soluções varie entre 2,0% e 2,5% (p/v), sendo os valores

mínimos e máximos, respectivamente. As amostras comerciais de hipoclorito de sódio estão de acordo tanto com a Farmacopeia Brasileira (2010) e com a legislação vigente, exceto a amostra C, pois em todos os lotes apresentaram com o teor e cloro ativo a baixo do valor mínimo estipulado. Para a análise de ácido bórico, foi realizado o cálculo de preparo de soluções de NaOH a 1 M. Foram pesados 20,0088g do NaOH, resultado do cálculo, e preparados 500mL da solução. Era para pesar 1 g de biftalato de potássio, mas o peso obtido foi de 1,0028g, para ser padronizado com a solução de NaOH e feito o cálculo do fator de correção. As marcas de água boricada foram da ADV Farma e da manipulada na Farmácia Escola, do Centro Universitário Fibra. Foram medidos 33,3mL das amostras e 15g de Manitol, e adicionados 100mL de água destilada. Depois a solução foi aquecida, para ser titulado com a solução de NaOH. A titulação foi realizada em triplicata. O indicador utilizado foi o Fenolftaleína, quando a solução fica de coloração rosa, quando atinge o ponto de viragem. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), em cada mL de hidróxido de sódio, contém 61,832 mg de ácido bórico. Também a Farmacopeia Brasileira (2010) diz que precisa conter, no

mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de ácido bórico. E umas das amostras utilizadas para este projeto estava com cristais na parte interna, talvez tenha sido por mal armazenamento, entre outros motivos. Assim como ocorreu em uma das titulações, o ponto de viragem ter sido em menor tempo em comparação às outras, decorrente talvez de uma má preparação. Das amostras de cálcio, mediante o método de volumetria por complexação, pôde-se concluir que o teor das amostras está acima do valor descrito. Para o bicarbonato de sódio, com os valores encontrados no tratamento estatístico, foi possível perceber que as medidas não são exatas, porém apresentaram alta precisão. A falta de exatidão ocorre devido aos diversos tipos de erros experimentais. Torna-se necessária uma análise mais profunda das amostras, com testes mais eficazes e materiais de alta qualidade para minimizar os erros experimentais e atingir valores próximos ao valor determinado pela Farmacopeia. Apesar de a maioria das amostras ter sido reprovada, as de hidróxido de magnésio fogem a essa regra. Os frascos de Leite de magnésia estavam a 8%, correspondendo ao critério da ANVISA, que deve apresentar teor de hidróxido de magnésio entre 7,0% e 8,5%. As amostras de

hipoclorito de sódio analisadas estavam de acordo tanto com a Farmacopia Brasileira quanto com a legislação vigente, exceto a amostra C, que todos os lotes se apresentaram teor e cloro ativo abaixo do valor mínimo estipulado. Para o ácido bórico, pôde-se observar que nenhuma amostra estava dentro dos parâmetros que estão descritos na Farmacopeia Brasileira.

PALAVRASA-CHAVE: Carbonato de cálcio. Bicarbonato de sódio. Hidróxido de magnésio. Hipoclorito de sódio. Ácido bórico.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Resolução RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010.**

DA SILVA, Fernanda Jancovithe *et al.* Controle de qualidade físico-químico de comprimidos. **Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos**, v. 7, n. 1, 2014.

GIL, E.S.; GONÇALVES, D. & FIGUEIREDO, G. Legislação na Garantia e Controle de qualidade. *In*: GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de**

medicamentos. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
p.17 - 26.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A.J.
Farmacologia básica e clínica- 12. Ed. Porto Alegre:
AMGH, 2014. 769, 779, 1083 p.

CALIXTO, Natanael. **Comparação de uso de diferentes formas farmacêuticas de antiácidos para o alívio de acidez estomacal**. Instituto Superior de Teologia Aplicada – INTA: s.d. Disponível em
><https://even3.blob.core.windows.net/anais/49821.pdf>>
acesso em 16 de fevereiro de 2019.

MENDES, Nuno Manuel Costa. **Efeito ergogênico da suplementação de bicarbonato de sódio em atletas de alto rendimento**. Dissertação de licenciatura faculdade de desporto da universidade do porto. Porto: 2009.

CARDOSO, M. **Leite de Magnésia**. 2016.

SCHWINN, F. A.; BECKER, H.; VOGT, L.; WILLIMS, M.
Funções Inorgânicas: Bases. 2010. Turma do 1º ano B -
Ensino Médio Prof.^a Núria Meurer.

NERVA, G. L. *et. al.* **Avaliação do teor de hipoclorito de sódio em água sanitária: Execução e validação de**

metodologia. Universitári@ Revista Científica do
Unisaesiano – Lins – SP, ano 1, n.2, 2010.

TORABINEJAD, M; WALTON, R. E. **Endodontics.**
Principles and practice. St. Louis, Mosby Elsevier 2009.