



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INDUSTRIAL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL

JOSÉ JONATHAN MONTEIRO GUEDES

ESTUDO DE MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA CONTROLE DA
ALCALINIDADE EM EMBALAGENS FARMACÊUTICAS DE VIDRO
PARENTERAL

CAMPINA GRANDE
2022

**ESTUDO DE MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA CONTROLE DA
ALCALINIDADE EM EMBALAGENS FARMACÊUTICAS DE VIDRO
PARENTERAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual da Paraíba UEPB como requisito para obtenção do diploma de graduação em Química Industrial.

Área de concentração: Química Analítica

Orientador(a): Prof Dra. Mirele Costa da Silva Farias

**CAMPINA GRANDE
2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G924e Guedes, Jose Jonathan Monteiro.
Estudo de métodos de tratamento para controle da
alcalinidade em embalagens farmacêuticas de vidro parenteral
[manuscrito] / Jose Jonathan Monteiro Guedes. - 2022.
39 p.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química
Industrial) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de
Ciências e Tecnologia, 2022.
"Orientação : Profa. Dra. Mirele Costa da Silva Farias ,
Coordenação do Curso de Química Industrial - CCT."
1. Resistência hidrolítica. 2. Alcalinidade. 3. Indústria
farmacêutica. 4. Reuso de embalagem. I. Título
21. ed. CDD 615.18

JOSÉ JONATHAN MONTEIRO GUEDES

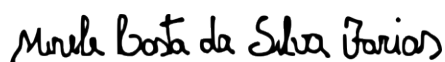
**ESTUDO DE MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA CONTROLE DA
ALCALINIDADE EM EMBALAGENS FARMACÊUTICAS DE VIDRO
PARENTAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual da Paraíba UEPB como requisito para obtenção do diploma de graduação em Química Industrial.

Área de concentração: Química Analítica

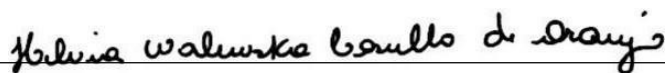
Aprovada em: 28/07/2022.

BANCA EXAMINADORA



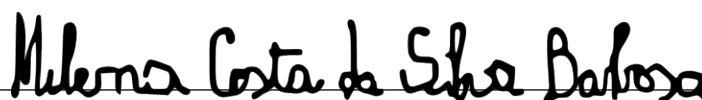
Prof^a Dra. Mirele Costa da Silva Farias (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) – DQ/CCT



Prof^a Dra. Hélivia Walewska Casullo de Araújo Carvalho

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) – DQ/CCT



Dra. Milena Costa da Silva Barbosa

Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) - CertBio

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Franciélío, a minha avó Anailde, pela compreensão por minha ausência nas reuniões familiares.

Ao meu tio “Deton” por todo o suporte oferecido durante minha graduação.

Ao meu avô José Batista (in memoriam), embora fisicamente ausente, sentia sua presença ao meu lado, dando-me força.

Aos professores do Curso de Especialização da UEPB, em especial, que contribuíram ao longo de trinta meses, por meio das disciplinas e debates, para o desenvolvimento desta pesquisa.

A minha orientadora Mirele Costa, por toda atenção e tempo gasto em minha orientação.

E aos colegas de classe pelos momentos de amizade e apoio.

RESUMO

O vidro é muito usado como embalagem para medicamentos na indústria farmacêutica devido a sua alta resistência hidrolítica, o que evita interações químicas entre a embalagem e o medicamento e conserva as propriedades farmacológicas do medicamento para que não haja consequências danosas aos pacientes, também, por apresentar resistência térmica e física, que são propriedades necessárias das embalagens, devido muitos medicamentos necessitarem ser conservados a baixas temperaturas. Este estudo tem como objetivo analisar a viabilidade do uso de sais de amônio: cloreto de amônio e sulfato de amônio, para o tratamento de embalagens de vidros parentais para envase de medicamentos, reprovados por estarem com o limite de alcalinidade acima do permitido pela farmacopeia europeia, para que se mantenham os padrões de segurança e qualidade farmacêutica. A pesquisa foi realizada em uma indústria de embalagens de vidro farmacêutico, localizada no Estado de São Paulo. A metodologia da pesquisa foi dividida em duas etapas: a primeira, referente ao tratamento da superfície do vidro por meio da pulverização de soluções de sais de cloreto de amônio (NH_4Cl) e de sulfato de amônio ($\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ com aceleração das reações por meio de diferentes aquecimentos (200, 300 e aproximadamente 600°C). A segunda etapa foi referente ao tratamento da superfície do vidro com os mesmos sais, porém no estado físico sólido e em sistema de aquecimento fechado a 300°C. Para avaliação da eficiência das metodologias, todas as amostras foram analisadas por espectroscopia de absorção atômica. Os resultados mostraram que quando o tratamento é realizado com a solução de sulfato de amônio, o aumento da temperatura favorece a remoção dos álcalis da superfície do vidro, e que o tratamento com a solução de cloreto de amônio, com aquecimento a 200°C foi mais eficiente. Quanto aos resultados com o tratamento utilizando os sais de amônio no estado físico sólido, ambos foram eficientes na redução dos álcalis presentes na superfície das embalagens de vidro.

Palavras chave: Resistência hidrolítica. Alcalinidade. Medicamento.

ABSTRACT

Glass is widely used as packaging for medicines in the pharmaceutical industry due to its high hydrolytic resistance, which avoids chemical interactions between the packaging with the drug and preserves the pharmacological properties of the drug so that there are no harmful consequences for patients. The glass packaging also stands out for its thermal and physical resistance, which are necessary properties due to many medicines needing to be conserved at low temperatures. However, in the pharmaceutical industry there is a great loss of production of glass packaging related to problems of alkalinity resulting from the interaction of the drug with alkalis found on the inner surface of the glass. As there are no treatment techniques that allow the removal of alkalis from the glass surface and subsequent reuse of glass containers, safely, they need to be discarded, This causes financial and logistical losses of the industry because the process of work and manufacture of glass is expensive and eventual production losses reflect significantly in the economic balance of the company. This study aims to analyze the feasibility of the use of ammonium salts for the treatment of glass packaging for medicines, failed to be with the limit of alkalinity above to maintain pharmaceutical safety and quality standards. The research was conducted in a pharmaceutical glass packaging industry. The research methodology was divided into two stages: the first, based on the use of surface treatment of glass by spraying solutions of ammonium chloride (NH_4Cl) and ammonium sulfate ($\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ with acceleration of the reactions by means of different heating (200, 300 and approximately 600°C). And a second part based on the treatment of the glass surface with the same salts, but in the solid physical state and in the 300°C registration system. To evaluate the efficiency of the efficiencies, all variants were performed by atomic force spectroscopy. The result was the result of the treatment solution when the treatment is carried out from the temperature favored the removal of alkali with the treatment of significant increase 200°C , the result of the treatment with the most significant solution. As for the results with the physical treatment using the salts in the solid state, both significant alkali reduction was achieved.

Keywords: Hydrolytic resistance. Alkalinity. Drugs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma geral da metodologia da pesquisa.....	17
Figura 2 - Frascos utilizados como amostras para tratamento para remoção dos álcalis.	18
Figura 3 - Amostras dispostas em autoclave	19
Figura 4 - Método de pulverização de solução nas embalagens.....	21
Figura 5 - Frascos fechados em estufa 300°C	22
Figura 6 - Tratamento das embalagens de vidro com uso da solução de cloreto de amônio a 200°C.....	25
Figura 7 - Tratamento das embalagens de vidro com uso da solução de sulfato de amônio a 200°C.....	27
Figura 8 - Tratamento das embalagens de vidro com uso das soluções a 300°C	29
Figura 9- Tratamento das embalagens de vidro com uso das soluções em linha de produção	31
Figura 10 - Tratamento das embalagens de vidro com uso de sais sólidos a 300°C	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REFERENCIAL TEÓRICO	9
2.1	Embalagens de vidro para medicamento.....	9
2.1.1	Composição do vidro tipo I.....	9
2.1.2	Alcalinidade nas embalagens de vidro.....	10
2.1.3	Fatores que podem influenciar na alcalinidade.....	11
2.1.4	Consequências da alcalinidade na integridade e segurança do medicamento.....	13
2.1.5	Limites de alcalinidade definidos pelas normas de padronização internacionais.....	13
2.1.6	Tratamento com sulfato de amônia.....	14
2.1.7	Tratamento com cloreto de amônio.....	15
3	METODOLOGIA	16
3.1	Materiais.....	16
3.2	Métodos.....	16
3.3	Seleção das amostras (embalagens de vidro).....	17
3.4	Leitura da alcalinidade das amostras reprovadas.....	18
3.5	Determinação da alcalinidade média das amostras reprovadas.....	19
3.6	Etapa 1 – Tratamento das embalagens de vidro reprovadas com o uso de soluções.....	19
3.6.1	Preparo das soluções.....	19
3.6.2	Tratamento via pulverização com as soluções.....	20
3.7	Etapa 2 – Tratamento das embalagens de vidro reprovadas via decomposição dos sais de amônio ²¹	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
4.1	Leitura da alcalinidade das amostras reprovadas.....	22
4.2	Tratamento das embalagens de vidro reprovadas, via pulverização com o uso de soluções de sais de amônio.....	23
4.3	Tratamento das embalagens de vidro reprovadas, via pulverização com o uso de soluções de sais de amônio - em linha de produção.....	29
4.4	Tratamento das embalagens de vidro reprovadas com o uso de sais sólidos.....	31
5	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

As perdas de produção em indústrias devido a não conformidade referente a qualidade do produto obtido para uma determinada aplicação, geram desperdício de material que refletem diretamente na logística de produção e nos recursos financeiros investidos no processo industrial, impactando negativamente o desempenho da empresa como um todo. Uma das indústrias que convivem com essa problemática é a indústria de insumos de vidro para o ramo farmacêutico.

A indústria do vidro na produção de embalagens farmacêuticas demanda altos padrões de qualidade para o recebimento de recipientes parenterais, isto é, aqueles que tem contato direto com medicamentos de aplicação injetável, seja para uso animal ou humano. O frasco produzido em vidro borossilicato, denominado vidro neutro ou tipo I, é a embalagem especificada para o acondicionamento de produtos injetáveis e liofilizados em virtude de sua alta resistência química (JAIME, 2010).

Um dos principais coeficientes de qualidade deste seguimento é o controle da resistência hidrolítica do material que irá estar em contato com o medicamento, evitando interações indesejadas que venham alterar as características farmacológicas ou visuais do medicamento (BERTAGLIA et al., 2014).

A indústria de embalagens farmacológicas é considerada como fornecedora de insumos para indústrias farmacêuticas, as quais requerem altos padrões de qualidade, uma vez que a embalagem é tão importante quanto o medicamento, pois é ela quem irá garantir a conservação e durabilidade do fármaco em prateleira, logo, as empresas que fabricam e envasam o medicamento estão constantemente fazendo vistoria e auditorias em seus fornecedores de embalagens para entender melhor os processos de qualidade do produto que irá armazenar as substancias produzidas por eles, tal fator aliado aos processos de melhoria continua internos minimizam possíveis reclamações de mercado por não conformidades nas embalagens garantindo integridade, segurança e qualidade desde a indústria até chegar ao cliente final (SILVA, 2010).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar a viabilidade do uso de sais – cloreto de amônio e sulfato de amônio, tanto em solução quanto no estado físico sólido, para o tratamento de embalagens de vidros parentais, reprovados por estarem com a alcalinidade acima do limite máximo permitido de acordo com a farmacopeia europeia, para que se mantenham os padrões de segurança e qualidade farmacêutica, assegurando a viabilidade do medicamento envasado.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Embalagens de vidro para medicamento

O vidro utilizado em embalagens farmacêuticas destaca-se pela sua característica de resistência ao ataque químico (material inerte), facilidade de limpeza e esterilização pelo calor, impermeabilidade a gases e a contaminantes de natureza microbiológica ou inorgânica conservando a esterilidade do produto (SANDRA, 2005).

Como material de embalagem, os vidros apresentam características únicas, ainda não encontradas em outros tipos de materiais. É considerado inerte a microrganismos, apresenta versatilidade e o fato de ser totalmente reciclável, sem qualquer degradação, características que favorecem a sua utilização para acondicionar produtos que exigem alto grau de proteção, atendendo requisitos de segurança e qualidade (SYLVIO ALVES, 1998).

Dentre os principais tipos de vidro utilizados na fabricação de embalagens para produtos farmacêuticos, destacam-se o vidro alcalino tipo sodo-cálcico, denominado Tipo III, o qual, recebendo um tratamento superficial com sulfato de amônio ou enxofre, transforma-se em vidro Tipo II e possui uma alcalinidade compatível com os requisitos de soluções de aplicação parenteral, desde que o seu pH não seja alterado. Entretanto, para o acondicionamento de medicamentos para aplicação intravascular ou parenteral, utiliza-se o vidro neutro de borossilicato, denominado Tipo I. Este vidro não é alcalino, possui alta resistência térmica, mecânica e hidrolítica. De acordo com a farmacopeia USP, o vidro neutro Tipo I pode apresentar uma alcalinidade máxima de 1,0 mL de H_2SO_4 0,02 N para cada 10 g de vidro moído. São igualmente controlados os teores de metais pesados como chumbo, cádmio, mercúrio e cromo hexavalente, além da extração de cloro e arsênio (SYLVIO ALVES, 1998).

2.1.1 Composição do vidro tipo I

A alcalinidade e resistência ao ataque hidrolítico está diretamente ligado também a sua composição, esta por sua vez possui grande variedade de componentes aditivos que conferem características ao vidro conforme sua necessidade e finalidade de uso (JAIME, 2010).

O vidro do tipo neutro ou borossilicato tem a seguinte faixa de composição: sílica (SiO_2) 66–72% alumina (Al_2O_3) 4–10%, sódio óxido (Na_2O) ou óxido de potássio (K_2O) 7–10%, óxido bórico (B_2O_3) 9–11%, óxido de cálcio (CaO) 1–5%, óxido de bário (BaO) 0–3,0%, e possivelmente pequenas quantidades de óxido de magnésio, óxido férrico e dióxido de titânio.

Esses tipos de vidro requerem uma temperatura de trabalho mais alta, têm uma faixa de trabalho mais estreita e, portanto, são mais difíceis de serem processados (1700–1750°C). Vidros de borossilicato com alto teor de óxido bórico (acima de 12%) apresentam resistência química reduzida, e são mais propensos ao intemperismo atmosférico. O vidro tratado de superfície tipo I também está disponível com certos tubos tubulares menores recipientes (DEAN & EVAN, 2000).

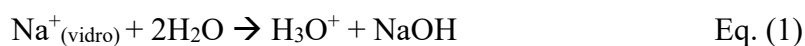
Com isso a importância de conhecer a composição da matéria-prima utilizada para produção das embalagens é de extrema importância, uma vez que seus constituintes podem vir a influenciar diretamente na sua resistência hidrolítica e compatibilidade com certas substâncias envasadas.

2.1.2 Alcalinidade nas embalagens de vidro

O vidro é um material considerado inerte, quimicamente estável, isento de porosidade e totalmente impermeável a gases e umidade. De forma geral, o vidro tipo I possui excelente desempenho mecânico especialmente com relação ao choque térmico comparativamente ao vidro sodo-cálcico. Assim, o vidro tipo I é o material ideal para produtos farmacêuticos que são submetidos ao processo de liofilização ou esterilização, devido às condições de variação brusca de temperatura a que a embalagem é submetida durante o processamento do próprio medicamento. (SANDRA M., FIORELA B. & PAULA F, 2013)

Quando um vidro entra em contato com uma solução aquosa, mudanças químicas e estruturais podem ocorrer em sua superfície. Além disso, no decorrer da reação, a formação e o acúmulo de produtos de corrosão provocam mudanças na composição química e aumentam o pH da solução. É importante enfatizar que o vidro não resiste a pH elevados, o que pode levar à dissolução da rede de sílica, que é a substância vitrificante e que garante a estrutura do vidro (ZANOTTO, 2002).

Em vidros que contenham óxidos alcalinos, é possível gerar algumas interações, primeiramente ocorre a etapa de lixiviação, na qual parte dos íons hidrogênio da solução (H⁺) se difunde no vidro, deslocando uma quantidade equivalente de sódio (Na⁺), conforme apresenta a Equação 1, a seguir (IACOCCA & ALLGEIER, 2007).



Uma vez que o vidro tipo I (borossilicato) possui uma menor quantidade de óxido de sódio disponível para as reações de lixiviação, o mecanismo dominante, neste caso, passa a ser a dissolução e ocorre por meio da quebra das ligações principais (Si-O-Si).



2.1.3 Fatores que podem influenciar na alcalinidade

O vidro chega na indústria de embalagens no formato de tubos de diversos diâmetros que são inspecionados, e uma vez aprovados são encaminhadas as máquinas por onde passaram pelo processo de moldagem e trabalho que darão forma ao produto.

Todas as embalagens passam por processos de alta temperatura envolvendo contato direto com a chama responsável por transferir calor ao vidro de forma que fique maleável para ser trabalhado e finalmente formar a embalagem desejada. Esta etapa de fabricação pode ser considerado um ponto crítico de controle (PCC) pois a mínima interferência no processo pode resultar em efeitos diretos na alcalinidade final do produto. Para assegurar a qualidade dos produtos, as indústrias coletam diariamente amostras nas linhas de produção, após todo o processo de fabricação para que seja realizado as devidas análises. Uma vez detectado alterações na alcalinidade, medidas são tomadas na produção de forma a corrigir o problema.

É essencial que a embalagem preserve adequadamente a integridade do produto, sendo imprescindível considerar as propriedades de barreira oferecidas pela embalagem, para isso é necessário atentar para as características físico-química do vidro, além do cumprimento as exigências do mercado (CROCE et al., 1986)

- *Fatores relacionados a fabricação*

Alguns fatores do processo têm capacidade de influenciar na alcalinidade final do produto como por exemplo, a abertura do tubo de vidro, quando os tubos de vidro entram em contato com a chama do maçarico da máquina no momento do corte, a temperatura se eleva rapidamente a níveis extremos, capazes de vaporizar o sódio da composição em uma fumaça branca composta de vapores de óxido de sódio. Por não ter as extremidades fechadas, não há pressão interna, isso faz com que a superfície interna do vidro fique em contato direto com esses vapores que se depositam nas paredes do vidro, gerando um aumento da alcalinidade

posteriormente quando em contato com substâncias aquosas que ocasionarão da formação da base forte proveniente do sódio (JAIME et al, 2011).

Além disto o controle da chama também é extremamente importante pois quando a temperatura da chama é elevada, devido ao aumento da vazão de gás oxigênio O₂, isso faz com que o poder de aquecimento seja capaz de fazer o óxido de sódio presente na composição do vidro migre para a superfície, tornando fácil o contato com as substâncias envazadas, proporcionando assim o aumento da alcalinidade. Também há alguns ajustes físicos na forma da embalagem como o acerto do fundo do recipiente, este fator é relacionado com o aumento da chama, pois quando ocorre, um dos principais pontos onde o oxido de sódio irá se depositar será o fundo da embalagem (LOCKHART E PAINE, 1996).

Outro problema de processo bastante comum são os sopradores internos, as máquinas que trabalham o vidro, possuem um sistema de sopragem que tem a função de soprar ar no interior dos tubos com a finalidade de expulsar os vapores que causam excesso de alcalinidade. Em algumas situações o sistema pode não funcionar ou o bico do soprador pode estar entupido, na ausência de sopragem, há o acúmulo de vapores de sódio que se depositam nas paredes gerando excesso de alcalinidade (LOCKHART E PAINE, 1996).

Por fim, a velocidade de trabalho da máquina também é importante pois todo esse processo de trabalho do vidro ocorre de maneira relativamente rápida, onde vários tubos são processados ao mesmo tempo sendo rotacionados em torno do próprio eixo da máquina. Logo se o (RPM), rotação por minuto, da máquina estiver alto, será necessário aumentar a intensidade da chama para que o vidro consiga ficar maleável o suficiente para ser trabalhado, logo ocorrerá novamente o problema ocasionado pelo aumento da chama discutido no segundo tópico.

• *Fatores relacionados a química do vidro*

Além de diversos fatores relacionados ao processo também existem aqueles ligado a química da matéria da embalagem e sua compatibilidade com o produto a ser envasado, supondo que o medicamento a ser envasado possui um pH inicial elevado, nestes casos o deslocamento dos íons pode ser agravado, pois quando em contato com uma embalagem mesmo que aprovada dentro do limite das normas, é inevitável a presença de álcalis que irão influenciar no pH final da amostra (JAIME et al., 2011).

É também comum o arraste de compostos do próprio material para a solução em um fenômeno que denominamos de lixiviação. A lixiviação ocorre quando compostos solúveis do vidro passam para solução em forma de íons, este processo pode também ser agravado com

base no pH inicial do produto a ser envazado, podendo aumentar a retirada de óxido de sódio da superfície do vidro, conseqüentemente aumentando o pH final da solução.

Por fim, existem compostos que são capazes de formar complexos como por exemplo fosfatos, citratos, EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) entre outros, interagindo com o sódio presente nos vidros gerando precipitados sólidos no medicamento podendo mudar o princípio ativo do medicamento.

2.1.4 Consequências da alcalinidade na integridade e segurança do medicamento

O vidro pode causar interferência na ação dos medicamentos mesmo que a quantidade de álcalis extraídos da superfície interna das embalagens seja mínima, na escala de $\mu g/mL$, alterações são possíveis uma vez que se trata também de compostos em concentrações relativamente pequenas para aplicação em humanos. Também pode-se classificar as consequências para integridade do medicamento como também para saúde humana. Para o medicamento, podem ocorrer alteração do princípio ativo, mudanças de pH e precipitação de íons em suspensão, todos esses efeitos estão diretamente ligados aos níveis de alcalinidade e as alterações do pH (ANSEL; POPOVICH; ALLEN; 2000).

Para seres humanos, quando em produtos injetáveis, pode ocorrer dor na hora da aplicação devido ao excesso de sódio na injeção, como o cátion de sódio está presente nas células do corpo humano e tem função de causar contração muscular. Em certos casos também é possível que ocorra uma alteração na pressão arterial, principalmente em pacientes hipertenso, o que torna o produto potencialmente perigoso. Com isso é notável como pequenas quantidades de um composto podem causar grandes consequências e como os fatores industriais e químicos estão diretamente relacionados com a segurança e qualidade das embalagens.

2.1.5 Limites de alcalinidade definidos pelas normas de padronização internacionais

Os limites permissíveis de alcalinidade são determinados pela farmacopeia de determinado país ou continente ao qual a empresa toma como referência, no caso do Brasil é importante mencionar que temos nossas próprias normas como a farmacopeia brasileira, além da ABNT e NBR que representam as regulamentações no Brasil, no entanto, na maioria das multinacionais as mais comuns são a farmacopeia europeia EUR. e a americana US. As duas determinam não só os valores máximos permissíveis, mas também o método que deve ser aplicado para que seja obtido os resultados conforme delimitam as normais. Essas normas estão

diretamente ligadas ao controle de qualidade dos produtos e servem junto com as ISO's para padronizar as análises e referencias internacionalmente.

A Farmacopeia Americana prevê algumas formas de determinação de alcalinidade como por exemplo, titulação de neutralização utilizando ácido clorídrico para determinar as concentrações de sódio na amostra, o que também é visto na Farmacopeia Européia, que além de utilizar essa metodologia, também fornece alternativa de realizar análise de determinação de alcalinidade pelo método de espectroscopia de absorção atômica, também que consiste em pulverizar a amostra em uma chama de acetileno, que devido a energia da chama, faz com que os elétrons dos átomos de sódio liberem energia em forma de luz em um comprimento de onda específico que é captado pelo sensor, do aparelho espectrofotômetro de chama, ao qual calcula a concentração do sódio a partir desta informação.

A espectroscopia de chama é o principal método empregado nas indústrias devido sua facilidade de operação e rapidez nas leituras, é um dos métodos empregados na farmacopeia europeia para leitura de alcalinidade estando também previsto como metodologia para análise na ISO 4802-2 também bastante difundida e empregada na indústria farmacêutica.

2.1.6 Tratamento com sulfato de amônia

Existe um tratamento conhecido internamente pelas empresas deste setor utilizando sulfato de amônio para redução de álcalis no interior das embalagens de vidro conferindo maior resistência hidrolítica aos recipientes.

Algumas indústrias farmacêuticas solicitam que a embalagem de vidro passe por um tratamento para a redução da alcalinidade, este tratamento é feito utilizando uma solução de sulfato de amônia, que é injetado em pequenas quantidades após a etapa de formação e corte da embalagem, e antes do recipiente passar pelo forno (processo para reduzir as tensões na estrutura do vidro evitando trincar ou quebrar) no qual está regulado para uma temperatura específica que depende das dimensões da embalagem.

Com isso a solução no interior da embalagem é completamente evaporada, e um novo sal irá se depositar na superfície do vidro formando uma aparência nebulosa no interior do produto, o sulfato de amônio reage com o álcali formando sulfato de sódio, isso tudo irá ocorrer em concentrações baixas o que poderia levar tempo sob condições normais de temperatura e pressão, porém com a alta temperatura dos fornos acelera essa reação e o sal cristaliza na superfície interna do vidro, a reação da solução em meio aquoso na Equação 3, a seguir:



Devido a solução ser em meio aquoso, o óxido de sódio sofre hidrólise e se converte em hidróxido de sódio, este por sua vez reage com o ácido conjugado do sulfato de amônio causando uma reação de neutralização ao qual irá gerar um sal, água e gás amônia, o sal irá cristalizar na forma de sulfato de sódio enquanto os demais produtos irão evaporar devido à alta temperatura.

O sulfato de sódio é solúvel e pode ser facilmente eliminado durante o processo de lavagem das embalagens antes do envase dos medicamento na indústria farmacêutica, porém muitas empresas não permitem que seja utilizado em suas embalagens pois não tem muitos estudos sobre este tratamento e seus efeitos nos medicamentos, apenas foi realizado para embalagens que irão envazar água destilada para injetáveis, além disso, não se sabe qual a eficiência se utilizarmos este método em recipientes que foram reprovados no teste de alcalinidade.

2.1.7 Tratamento com cloreto de amônio

Este tratamento não foi encontrado repostado em publicações literárias, ele foi pensado para funcionar da mesma maneira do sulfato de amônio, diferenciando-se pelo fato de que o cloreto de amônio é mais solúvel, de menor custo e produz através de reação de dupla troca o cloreto de sódio como produto. Este por sua vez é mais solúvel e fácil de ser arrastado durante o processo de lavagem das embalagens, reduzido a alcalinidade.

Contudo, a reação entre o cloreto de amônio e o hidróxido de sódio se assemelha a reação que ocorre com o sulfato de amônio, desta forma pode-se demonstrar a interação do cloreto de amônio com álcalis de sódio, de acordo com a Equação 4 da seguinte maneira:



Sabendo-se que os sais de cloretos têm solubilidade elevada, é esperado que haja dissociação completa do sal quando em contato com água, resultando na sua completa remoção do interior da embalagem durante o processo de lavagens e esterilização das embalagens antes do envase realizado nas indústrias farmacêuticas.

3 METODOLOGIA

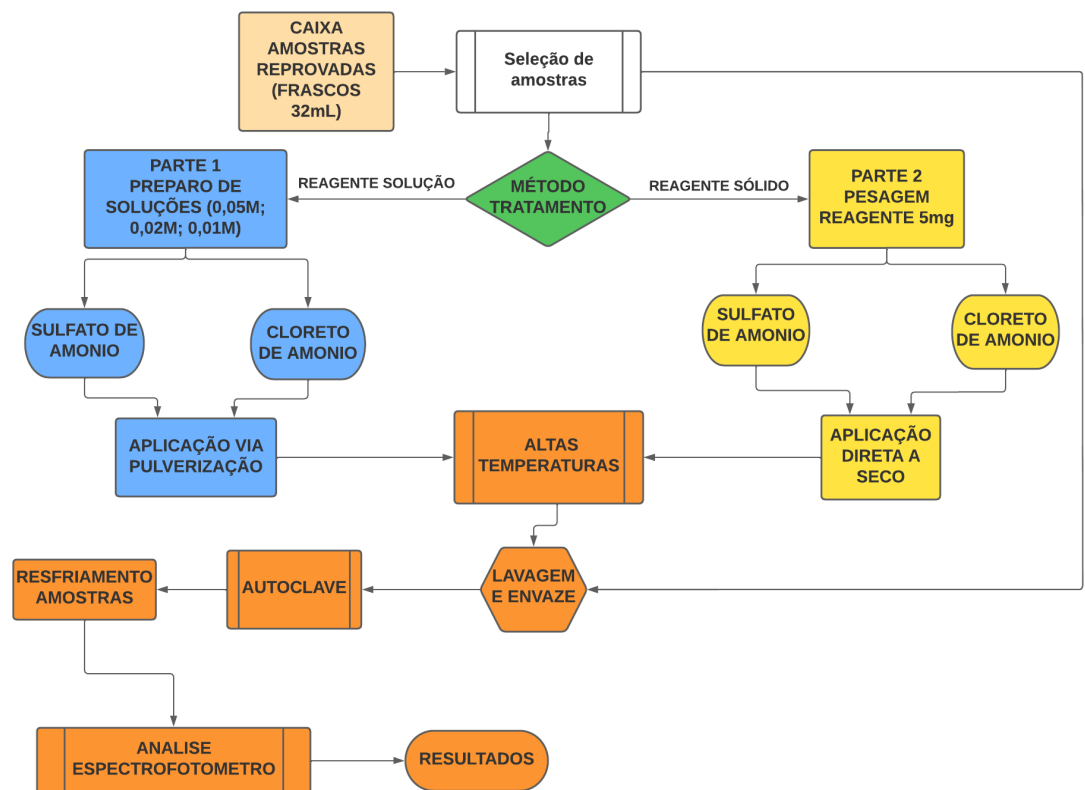
3.1 Materiais

Os materiais utilizados na pesquisa foram: sulfato de amônio ($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$) da marca Merck e cloreto de amônio (NH_4Cl) também da marca Merck, utilizados como reagentes, água destilada, embalagens de vidro de borosilicato do tipo I utilizados para envase de medicamentos.

3.2 Métodos

A metodologia geral aplicada neste estudo está apresentada no fluxograma da Figura 01, ilustrada a seguir.

Figura 1 - Fluxograma geral da metodologia da pesquisa



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

A metodologia da pesquisa foi desenvolvida com base em métodos já utilizados em linha de produção. O fluxograma ilustra o processo desde a seleção de amostras até a leitura

dos resultados. As amostras de referência (50 amostras) não passam pelo tratamento, indo direto para a etapa final de leitura da alcalinidade no espectrofotômetro de absorção, enquanto as amostras separadas para o tratamento são divididas entre os tratamentos utilizando soluções (etapa I) e com o uso dos sais no estado físico sólido, sendo denominado como etapa II. Somente após o tratamento, as amostras (embalagens de vidros), são direcionados ao processo final de preparo e leitura da alcalinidade.

3.3 Seleção das amostras (embalagens de vidro)

As amostras (embalagens de vidro) utilizadas na pesquisa, foram provenientes de uma ordem de produção antiga, de uma empresa, as quais foram rejeitadas por não passarem no teste de alcalinidade, ou seja, não estavam em conformidade com os limites permitidos em norma.

Devido a variabilidade do processo de fabricação das embalagens de vidro, a alcalinidade não apresenta o mesmo valor para todas as amostras, sendo, portanto, necessário a realização de uma amostragem de embalagens maior para se ter um valor médio de alcalinidade, para ser utilizado como valor de referência, para comparar com os valores de alcalinidade das embalagens após os tratamentos propostos, para avaliar as suas eficiências.

As embalagens de vidro reprovadas, utilizadas como amostras na pesquisa, estão apresentadas na Figura 02.

Figura 2 Frascos utilizados como amostras para tratamento para remoção dos álcalis.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Para a realização da amostragem, foram utilizados 50 frascos (embalagens de vidros), escolhidos de forma aleatória, de uma caixa do lote reprovado em empresa, para o cálculo da alcalinidade média para ser utilizado como padrão de referência.

3.4 Leitura da alcalinidade das amostras reprovadas

Para que a leitura da alcalinidade seja realizada, é necessário inicialmente que as amostras passem por um processo de simulação no que se refere a lavagem das embalagens antes do envase na indústria farmacêutica. Esse processo é essencial para que qualquer impureza seja eliminada da superfície do vidro, incluindo também, um percentual de álcalis.

Para essa limpeza, foi utilizada a metodologia determinada pela farmacopeia Europeia e ISO 4802-2, onde faz a utilização de dois tipos de água denominadas de R (água puríssima) obtida a partir de um purificador de osmose reversa e água R1 que é a água livre de CO₂ e possui pH (potencial hidrogeniônico) mais estável.

Para o preparo da água R1, foi aquecido, 1 L de água R em balão volumétrico, até ponto de ebulição. Após atingir 100°C, foi cronometrado 15 minutos e a partir de então, a água foi armazenada, com validade de 24 horas.

Para a simulação da etapa de limpeza, as amostras foram preenchidas com água R. A água foi descartada e novamente as amostras preenchidas, permanecendo cheias por aproximadamente 20 minutos. Após novo descarte da água as amostras foram preenchidas com água R1, até o ombro do frasco, que foram vedados com papel alumínio e transferidos para o autoclave para iniciar o ciclo na temperatura de 121°C ± 1/ 3 h.

Figura 3 - Amostras dispostas em autoclave



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

As amostras após serem retiradas do autoclave, foram resfriadas em temperatura ambiente, aproximadamente 25°C, para posterior leitura de alcalinidade através do espectrofotômetro de absorção atômica, da marca Pecking Elmer, com o software configurado pelo fabricante, para análises da concentração de sódio.

3.5 Determinação da alcalinidade média das amostras reprovadas

A metodologia utilizada para determinar a alcalinidade de embalagens farmacêuticas é descrita pela farmacopeia europeia e ISO 4802-2. Conforme metodologia, para realização dos cálculos na determinação dos valores, é necessário, no mínimo, a leitura da alcalinidade para 10 amostras, na presente pesquisa, foram utilizadas 50 amostras.

A leitura da alcalinidade para as 50 amostras, estão apresentadas em Tabela 1 dos resultados junto com a expressão matemática com os cálculos para determinação da média da alcalinidade. O valor determinado para ser utilizado como padrão de referência foi de 2,356µg/mL de Na₂O, o que equivale a 57% além da tolerância, o que, conforme a farmacopeia europeia, está acima do máximo permitido, que é de 1,5 ug/mL de Na₂O, especificamente para uma embalagem com volume de 20 a 50 mL.

3.6 Etapa 1 – Tratamento das embalagens de vidro reprovadas com o uso de soluções

3.6.1 Preparo das soluções

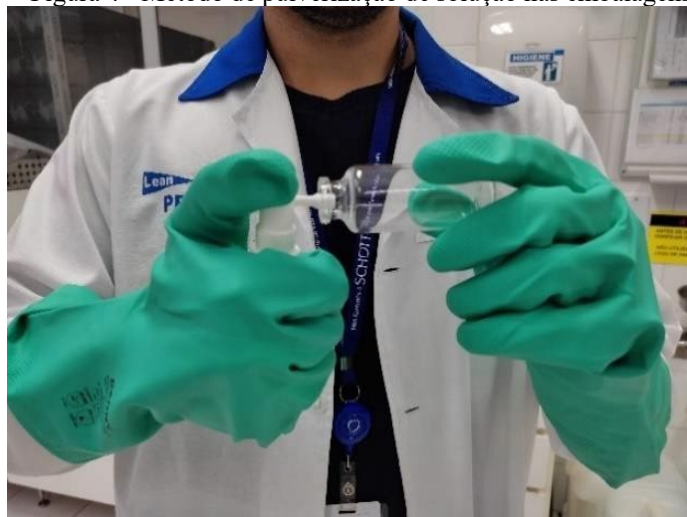
Para a etapa 1 foi feito inicialmente o preparo da solução de cloreto de amônio e sulfato de amônio, ambas na concentração de 0,1 M. A partir da solução de 0,1 M, foram feitas diluições para obter 100 mL de cada solução nas seguintes concentrações: 0,05 M, 0,02 M e 0,01 M. A variação das concentrações foi feita para determinar se havia alguma faixa de concentração onde a remoção de alcalinidade seria maior.

A faixa de concentração para as soluções foi escolhida com base no valor padrão trabalhado em linha de produção e em cima disto, foi utilizado valores aproximados.

3.6.2 Tratamento via pulverização com as soluções

Para cada uma das soluções (0,05 M, 0,02 M e 0,01 M) preparadas foi realizada a pulverização, com auxílio de um borrifador, no interior de 10 embalagens distintas, para espalhar uniformemente a solução sobre a superfície do vidro, conforme ilustrado na Figura 04.

Figura 4 - Método de pulverização de solução nas embalagens



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

Após pulverização com as soluções, tanto a de cloreto de amônio quanto a de sulfato de amônio, todas as embalagens foram colocadas em estufa a 200°C até secagem total das soluções para ser efetuada a leitura da alcalinidade.

Diante dos resultados avaliados foi deduzido que a concentração das soluções apresentavam baixa influência na taxa de remoção dos álcalis de sódio, ou seja, na alcalinidade. Dessa forma, a pesquisa deu prosseguimento, com a fixação da solução com concentração de 0,02 M, já utilizada em linha de produção.

Entretando, para avaliação dos métodos propostos na pesquisa, novas 20 embalagens foram novamente pulverizadas com as duas soluções e levadas para a etapa de secagem em estufa, na temperatura de 300°C, até secagem total das soluções para ser efetuada a leitura da alcalinidade.

Mediante os resultados obtidos um novo teste em linha de produção foi conduzido para avaliar a remoção dos álcalis, mediante a secagem das embalagens, já pulverizadas, nas faixas de temperaturas entre 500 e 600°C, em fornos industriais. Essa metodologia permite verificar a avaliação do comportamento e influencia das soluções quando submetidas a presença de diferentes temperaturas.

3.7 Etapa 2 – Tratamento das embalagens de vidro reprova do via decomposição dos sais de amônio

Inicialmente foram colocados 5 mg dos sais cloreto de amônio, na forma sólida, no interior de 10 embalagens e o mesmo procedimento realizado com o sulfato de amônio, para outras 10 embalagens.

Cada frasco foi fechado com papel alumínio para que os gases formados ficassem em contato com a superfície interna do vidro, enquanto estavam expostos a temperatura de 300 °C até que já não fosse mais possível ver os cristais salinos no interior dos frascos.

Para verificar se os gases gerados durante a decomposição dos sais seriam capazes de reduzir a alcalinidade das amostras, interagindo com o óxido de sódio depositado na superfície interna do vidro, foi realizado a leitura da alcalinidade através do espectrofotômetro.

Figura 5 - Frascos fechados em estufa 300°C



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Leitura da alcalinidade das amostras reprovadas

O resultado médio representativo das amostras reprovadas para a análise de alcalinidade foi de 2,356 $\mu\text{g/mL}$ de Na, o que é equivalente a 57% acima do valor permitido em norma. Conforme indicação da farmacopeia europeia, para embalagens de vidro com volume entre 20 e 50 mL, o limite máximo permitido para alcalinidade é de 1,5 $\mu\text{g/mL}$. As embalagens avaliadas na presente pesquisa apresentavam volume de 32 mL e portanto, estavam fora dos padrões da normalização.

Estudar a resistência hidrolítica em fábrica e testar a aplicabilidade das embalagens de vidro em condições reais de trabalho é difícil pois os resultados da alcalinidade presente variam por diversos fatores relacionados aos parâmetros de fabricação das embalagens como: Aumento de chama da máquina, aumento de velocidade da máquina, acertos da formação das embalagens como descrito no capítulo anterior, o que resulta em grandes variações nos resultados de leitura da alcalinidade para embalagens diferentes. Para determinação da concentração de [Na] é multiplicado a média das leituras pelo fator de correção como demonstrado abaixo tabela 1 e fórmula abaixo:

Tabela 1 - Valores da leitura da alcalinidade das 50 amostras

VALORES DAS LEITURAS DAS ALCALINIDADES PARA 50 AMOSTRAS ($\mu\text{g/mL}$)				
1,7	1,7	2	1,3	1,7
1,8	1,8	1,5	2,2	1,9
2,1	1,8	2,3	1,4	1,6
1,4	1,7	1,6	2,1	1,6
1,5	1,7	1,9	1,6	1,4
1,3	1,9	1,7	1,9	2,2
2,2	1,7	1,8	1,4	1,5
1,4	2,1	2	2,3	2,1
1,8	1,9	1,5	1,6	1,9
1,5	1,8	1,5	1,5	1,6
Média [Na₂O] = 1,748 $\mu\text{g/mL}$				
Concentração média [Na] = 2,356 $\mu\text{g/mL}$				

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

A expressão utilizada para quantificar o sódio em $\mu\text{g/mL}$ [Na] onde a média do resultado de todas as 50 amostras é multiplicado pelo fator de correção do óxido de sódio (1,348) passando o resultado para uma concentração apenas do sódio como demonstra os cálculos abaixo:

$$\text{Concentração média de sódio [Na]} (\mu\text{g/mL}) \cdot \text{Fator de correção Na}_2\text{O} (1,348) =$$

$$\text{Concentração média de sódio [Na]} = 1,748 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 2,356 \mu\text{g/mL}$$

A multiplicação da média das concentrações pelo fator de correção será utilizada para encontrar os valores da concentração de sódio para todas as análises referente a quantificação dos álcalis de sódio pós tratamento.

4.2 Tratamento das embalagens de vidro reprovadas, via pulverização com o uso de soluções de sais de amônio

A Tabela 2 apresenta resultados das leituras da alcalinidade para o tratamento com todas as concentrações das soluções (0,05 M, 0,02 M e 0,01 M) para o sulfato de amônio e para o cloreto de amônio.

Tabela 2 - Valores da leitura da alcalinidade de amostras pós tratamento com soluções de cloreto de amônio e sulfato de amônio

Amostras	Cloreto de amônio			Sulfato de amônio		
	0,05 M	0,02 M	0,01 M	0,05M	0,0 2M	0,01 M
1	0,8	0,8	1,1	1	0,9	1
2	0,8	0,9	0,6	0,8	0,8	0,9
3	0,8	0,8	1,1	0,8	0,9	1,1
4	0,9	0,7	0,9	1	0,7	1
5	0,7	0,8	1,2	0,8	1	1
6	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9
7	0,7	1,0	1,1	0,8	0,9	0,8
8	0,8	0,8	0,5	0,7	0,8	1
9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	1
10	0,7	0,8	0,8	0,8	0,5	0,8
Média [Na₂O]	0,78	0,81	0,89	0,83	0,8	0,95
Concentração média de sódio [Na] ($\mu\text{g/mL}$)	1,05	1,09	1,19	1,12	1,07	1,28

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

Dados os valores tabelados acima, foi realizado os cálculos para determinar a concentração média de sódio para cada uma das soluções utilizadas em suas respectivas concentrações.

Para a solução com cloreto de amônio:

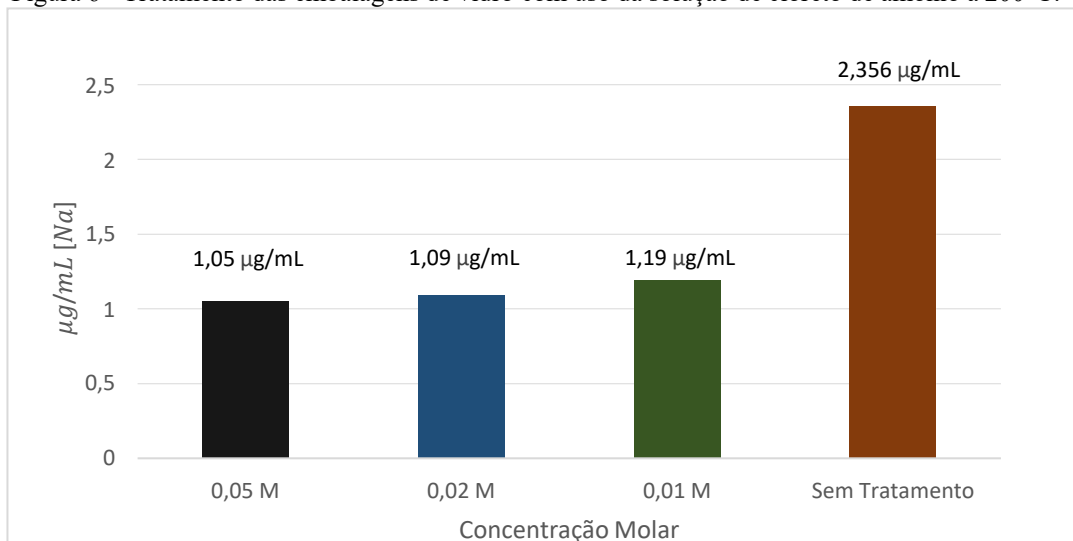
- $[Na] \text{ média} = 0,78 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 1,05 \mu\text{g/mL}$
- $[Na] \text{ média} = 0,81 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 1,09 \mu\text{g/mL}$
- $[Na] \text{ média} = 0,89 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 1,19 \mu\text{g/mL}$

Para a solução com sulfato de amônio:

- $[Na] \text{ média} = 0,83 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 1,12 \mu\text{g/mL}$
- $[Na] \text{ média} = 0,8 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 1,07 \mu\text{g/mL}$
- $[Na] \text{ média} = 0,95 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 1,28 \mu\text{g/mL}$

A Figura 6 apresenta o gráfico referente aos resultados obtidos do valor médio da leitura de alcalinidade, por espectroscopia de absorção atômica, para o tratamento das embalagens de vidro com uso da solução de cloreto de amônio na temperatura de 200°C.

Figura 6 - Tratamento das embalagens de vidro com uso da solução de cloreto de amônio a 200°C.

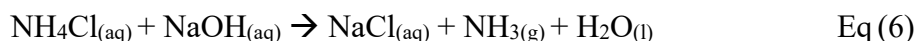
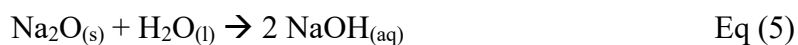


Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

De acordo com os resultados obtidos e apresentados na Figura 6, é possível observar a capacidade de redução da alcalinidade que a solução de cloreto de amônio atingiu para as embalagens, quando comparadas as embalagens reprovadas e sem a efetuação do tratamento.

A eficiência da remoção foi acompanhada pelo aumento das concentrações da solução, atingindo aos valores de 1,05 µg/mL, 1,09 µg/mL e 1,19 µg/mL para as concentrações de 0,05 M, 0,02 M e 0,01 M, respectivamente. Para todas as concentrações utilizadas, o tratamento foi eficaz, entretanto, não se observa variações consideráveis de remoção dos álcalis, quando variada a concentração das soluções. A remoção média para as concentrações utilizadas foi de 1,11 µg/mL, ou seja, de aproximadamente 47,10 % de eficiência no tratamento, em relação ao valor de referência inicial para as embalagens sem tratamento.

Esse resultado de diminuição da alcalinidade, ocorre devido a interação entre os íons do sal da solução com o óxido de sódio presente na superfície do vidro. Conforme apresentado nas Equações 5 e 6, o óxido de sódio em contato com soluções aquosas sofre hidrólise, formando o hidróxido de sódio que por sua vez irá reagir com o sal em solução, levando a geração do cloreto de sódio, gás amônia e água. O cloreto de sódio que é altamente solúvel em água (DÉBORA ARAUJO, 2009), é facilmente removido da superfície do vidro durante a etapa de lavagem que precede o envase do medicamento, já na indústria farmacêutica. As equações 5 e 6 apresentadas abaixo demonstram os mecanismos deste processo:

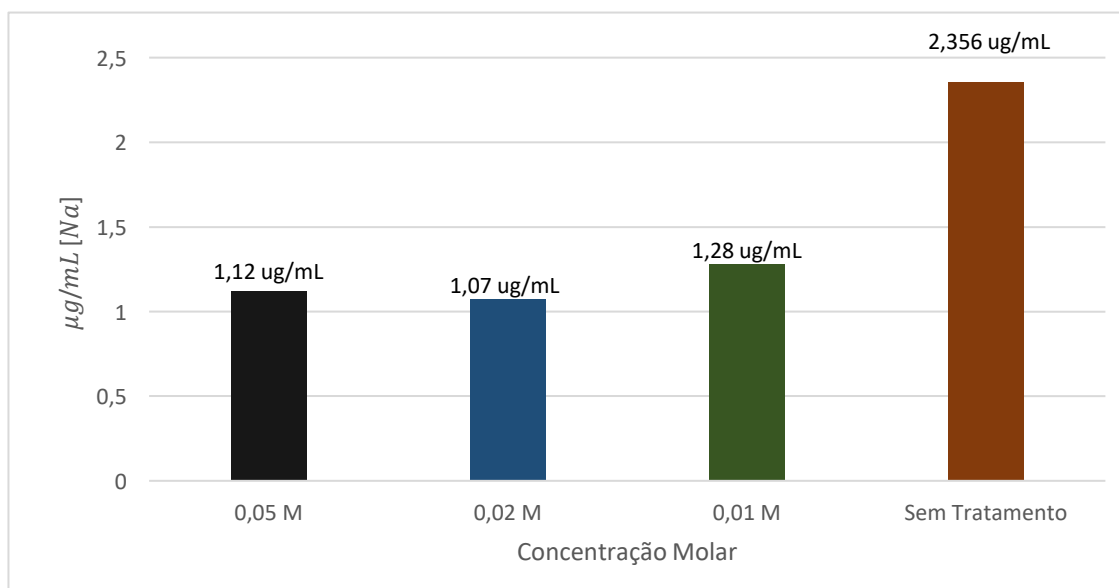


Tais interações ocorrem de maneira espontânea, no entanto, dado as baixas concentrações tanto da solução quanto das espécies químicas presentes na superfície do vidro, segundo as leis da cinética química, reações que ocorrem em concentrações baixas são lentas (PETER ATKINS, 2018). Dessa maneira, se faz necessário o aumento de temperatura para que seja elevado o número de colisões efetivas das moléculas seguindo os princípios da cinética química e colisão de partículas como forma de aumentar a velocidade das reações através do aumento da temperatura (PAMELA FRANCO, 2017).

O objetivo disto é transformar os álcalis de sódio em um sal mais solúvel e de fácil remoção por mecanismos de lavagem comumente empregados nas indústrias farmacêuticas como prevenção a contaminação, desta forma o sal é facilmente solubilizado e retirado das embalagens sem gerar danos para a estrutura do vidro e futuras contaminações no medicamento.

A Figura 7 apresenta o gráfico referente aos resultados obtidos da leitura média de alcalinidade, por espectroscopia, para o tratamento das embalagens de vidro com uso das soluções sulfato de amônio também na temperatura de 200°C.

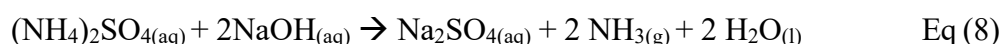
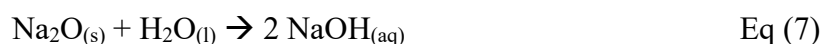
Figura 7 - Tratamento das embalagens de vidro com uso da solução de sulfato de amônio a 200°C.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

De acordo com os resultados obtidos e apresentados na Figura 7, percebe-se que a ação do tratamento com a solução de sulfato de amônio foi semelhante quando utilizado a solução de cloreto de amônio. Para todas as concentrações utilizadas foi possível reduzir a presença dos álcalis de sódio presentes nas amostras. Os valores da redução foram de 1,12 µg/mL, 1,07 µg/mL e 1,28 µg/mL para a solução de 0,05 M, 0,02 M e 0,01 M, respectivamente.

As equações 7 e 8 apresentam as reações químicas referentes as interações da solução de sulfato de amônio e o óxido de sódio presente na superfície interna dos vidros. De forma semelhante ao cloreto de amônio, as interações das espécies químicas quando realizado o tratamento com a solução de sulfato de amônio, seguem o mesmo mecanismo, diferindo apenas na capacidade dos íons provenientes da solução de se ligar ao sódio, pois enquanto o íon cloreto (Cl⁻) consegue comportar apenas 1 átomo de sódio (Na), por ser monovalente, o íon sulfato (SO₄²⁻) tem capacidade para ligar-se com 2 átomos de sódio (2 Na), por molécula de produto gerado após a reação.



Com todos os valores de alcalinidade atingidos após o tratamento, as embalagens de vidro estariam liberadas para envasar o medicamento uma vez que estão dentro da faixa de tolerância indicado pela farmacopeia europeia, mas vale salientar que a liberação das

embalagens só e feita após um conjunto de avaliações, entretanto, a presente pesquisa está restrita apenas para a análise da concentração de álcalis de sódio.

Comparando as duas soluções utilizadas, cloreto de amônio e sulfato de amônio, e as três concentrações avaliadas, 0,05 M, 0,02 M e 0,01 M, nota-se que os valores de remoção dos álcalis de sódio presentes na superfície das embalagens de vidro, foram satisfatórios, porém, muito próximos, ou seja, sem variações consideráveis. Dessa forma, foi feita a seleção de uma única concentração, entre as três anteriormente utilizadas, para avaliar a eficiência do mesmo tratamento, porém com temperaturas diferentes. A concentração fixada foi a de 0,02 M, pois atingiu maior redução para a solução de sulfato de amônio e pelo resultado da alcalinidade ter sido praticamente igual para a mesma concentração para solução de sulfato de amônio.

A tabela 3 apresenta os resultados das leituras da alcalinidade para o tratamento apenas com a concentração 0,02 M em 300°C para o sulfato de amônio e cloreto de amônio e os respectivos cálculos de concentração.

Tabela 3 - Leitura de alcalinidade tratamento com solução 0,02 M a 300°C

Amostras	Cloreto amônio 0,02 M	Sulfato amônio 0,02 M
1	1,1	0,5
2	1,0	0,5
3	1,4	0,5
4	1,0	0,4
5	1,1	0,5
6	1,0	0,5
7	1,3	0,5
8	1,1	0,6
9	1,1	0,5
10	1,0	0,5
Média [Na₂O]	1.11	0,5
Concentração média de sódio [Na] (µg/mL)	1,49 µg/mL	0,67 µg/mL

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

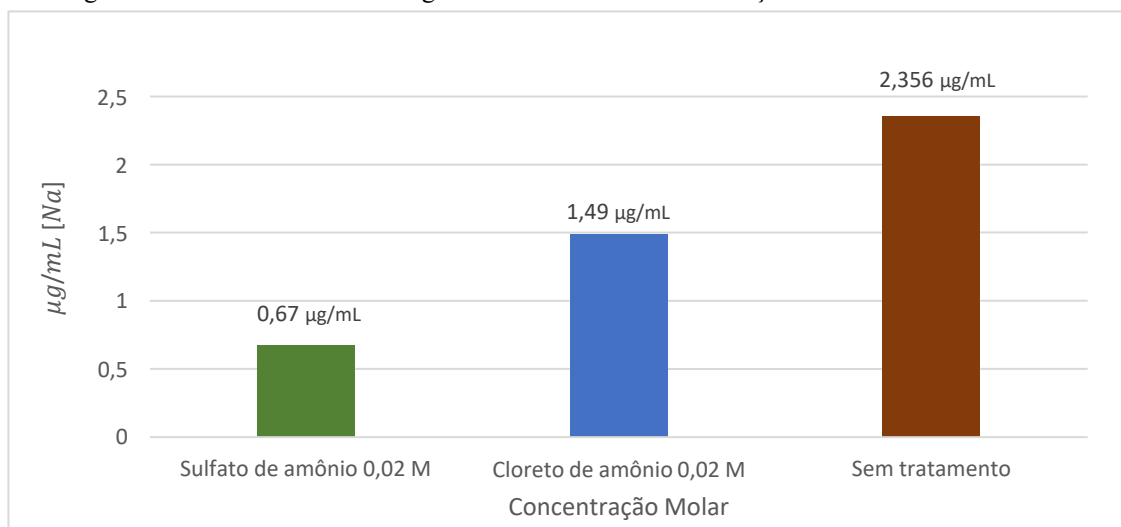
Dados os valores tabelados acima, foi realizado os cálculos para determinar a concentração média de sódio para cada uma das soluções utilizadas na concentração fixada em 0,02 M.

$$[\text{Na}] \text{ média} = 1,11 \text{ µg/mL} \cdot 1,348 = 1,49 \text{ µg/mL}$$

$$[\text{Na}] \text{ média} = 0,5 \text{ µg/mL} \cdot 1,348 = 0,67 \text{ µg/mL}$$

A Figura 8 apresenta o gráfico referente aos resultados obtidos da leitura média de alcalinidade, por espectroscopia, para o tratamento das embalagens de vidro com uso da solução de cloreto de amônio e de sulfato de amônio, ambas na concentração de 0,02 M, a 300°C.

Figura 8 - Tratamento das embalagens de vidro com uso das soluções a 300°C.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

De acordo com os resultados apresentados na Figura 8, pode-se perceber que os valores da alcalinidade mantendo a concentração, mas variando o sal da solução, foram diferentes.

Conforme ilustrado no gráfico apresentado, verifica-se que o aumento de temperatura para 300°C ocasionou comportamentos diferente para cada solução. É possível observar que o aumento da temperatura foi favorável para a redução da alcalinidade quando utilizado o sulfato de amônio cujo valor da leitura foi de 0,67 µg/mL, entretanto, para o uso do cloreto de amônio na mesma temperatura, o resultado foi desfavorável, atingindo uma leitura de alcalinidade de 1,49 µg/mL. Vale salientar que, mesmo com a leitura da alcalinidade para o tratamento com o cloreto de amônio ter apresentado maior alcalinidade em relação ao tratamento com o sulfato de amônio, a embalagem ainda está dentro do limite máximo permitido em norma para que o envase do medicamento seja liberado, baseado nessa análise.

Essa diferença de leitura da alcalinidade após o tratamento da superfície do vidro utilizando os dois tipos de solução pode ser justificado pela decomposição dos sais que estão presentes nas soluções. Para o sulfato de amônio, a temperatura de 300°C é favorável a sua decomposição, que ocorre aos 235°C (FISPQ, 2017), fazendo com que o sal seja completamente decomposto em espécies gasosas e sais de sulfato de sódio, que podem ser facilmente removidos da superfície do vidro. O mesmo mecanismo não ocorre facilmente para o cloreto de amônio que tem temperatura de decomposição a 338°C. Provavelmente, a

decomposição do sal ocorre, mas de maneira reduzida, pela temperatura do tratamento ser próxima, porém, inferior ao ponto de decomposição, e como consequência, o rendimento na formação dos sais de cloreto de sódio será menor, e, portanto, a remoção do óxido de sódio da superfície do vidro, também será reduzida.

4.3 Tratamento das embalagens de vidro reprovadas, via pulverização com o uso de soluções de sais de amônio - em linha de produção

A Tabela 4 apresenta os resultados das leituras da alcalinidade para o tratamento apenas com a concentração 0,02M em linha de produção com temperaturas próximas a 600°C para o sulfato de amônio e cloreto de amônio e os respectivos cálculos de concentração.

Tabela 4 - Valores leitura de alcalinidade tratamento com solução 0,02M a aproximadamente 600°C

Amostra	Cloreto amônio 0,02M	Sulfato amônio 0,02M
1	1	0,2
2	0,6	0,1
3	0,5	0,2
4	0,9	0,2
5	1	0,1
6	1,1	0,1
7	1,2	0,2
8	1,5	0,2
9	1,2	0,1
10	1,3	0,2
Média [Na₂O]	1,03	0,16
Concentração média de sódio [Na] (µg/mL)	1,39 µg/mL	0,22 µg/mL

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

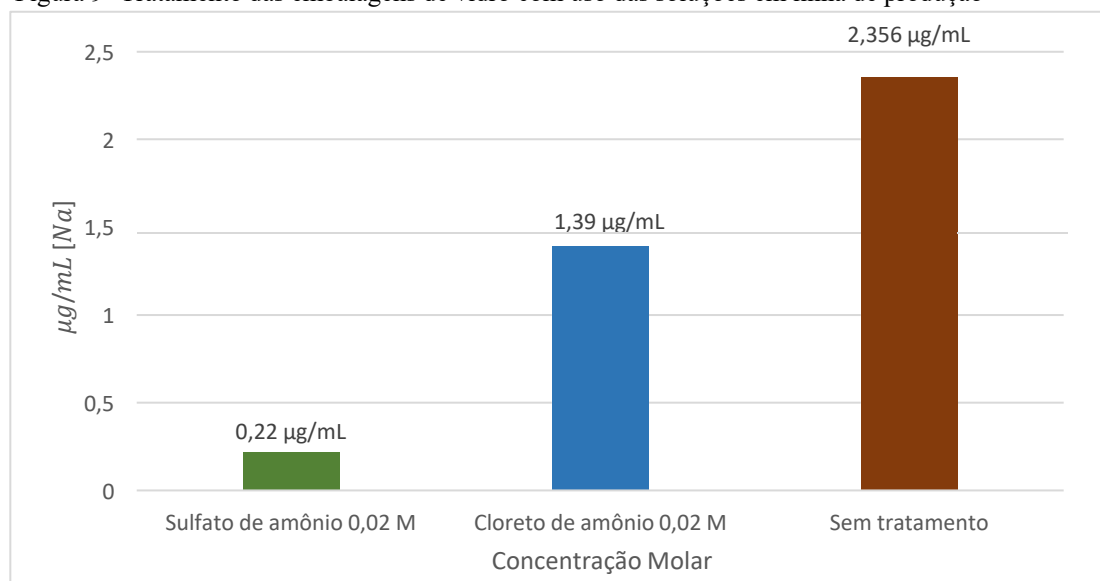
Dados os valores tabelados acima, foi realizado os cálculos para determinar a concentração média de sódio para cada uma das soluções utilizadas na concentração fixada em 0,02 M no tratamento realizado em linha de produção.

$$[\text{Na}] \text{ média} = 1,03 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 1,39 \mu\text{g/mL}$$

$$[\text{Na}] \text{ média} = 0,16 \mu\text{g/mL} \cdot 1,348 = 0,22 \mu\text{g/mL}$$

A Figura 9 apresenta o gráfico referente aos resultados obtidos da leitura média de alcalinidade, por espectroscopia, para o tratamento das embalagens de vidro com uso das soluções de cloreto de amônio e sulfato de amônio em linha de produção, em temperatura de aproximadamente 600°C.

Figura 9- Tratamento das embalagens de vidro com uso das soluções em linha de produção



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

De acordo com o gráfico apresentado, os valores para a leitura da alcalinidade nas embalagens de vidro para as duas soluções, cloreto de amônio e sulfato de amônio foram de 0,22 µg/mL e 1,39 µg/mL, respectivamente. O uso das diferentes soluções possibilitou alcançar eficiências diferentes para o tratamento na mesma faixa de temperatura.

Pode-se verificar que o comportamento das amostras para o tratamento em linha de produção foi semelhante ao comportamento apresentado para as amostras tratadas com as soluções a 300°C. A diferença dos valores obtidos comparando as duas temperaturas, 300 e aproximadamente 600°C foi de 0,45 µg/mL para o sulfato de amônio e 0,10 µg/mL para o cloreto de amônio. Esses valores mostram que, após os sais, utilizados no preparo das soluções, atingir a decomposição, a temperatura já não é parâmetro de influência na eficiência de remoção dos álcalis. Esse fato também pode estar relacionado com a natureza química dos sais e as propriedades físico-químicas distintas para cada um, como por exemplo a diferença entre os

pontos de decomposição e a reatividade das espécies químicas envolvidas e dos gases que são formados durante as reações no sistema.

4.4 Tratamento das embalagens de vidro reprovadas com o uso de sais sólidos

A tabela 5 apresenta os resultados das leituras da alcalinidade para o tratamento com utilização de sal cloreto de amônio e sulfato de amônio em forma sólida cristalina com aplicação de 5mg para cada sal em temperatura de 300°C.

Tabela 5 - Valores da leitura de alcalinidade pós tratamento com sal sólido a 300°C

Amostra	Cloreto amônio 0,02M	Sulfato amônio 0,02M
1	0,4	0,3
2	0,3	0,4
3	0,2	0,3
4	0,2	0,4
5	0,4	0,2
6	0,3	0,2
7	0,2	0,3
8	0,3	0,2
9	0,4	0,2
10	0,2	0,2
Média [Na₂O]	0,29	0,27
Concentração média de sódio [Na] (µg/mL)	0,39 µg/mL	0,36 µg/mL

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

Dados os valores tabelados acima, foi realizado os cálculos para determinar a concentração média de sódio para cada sal utilizado na aplicação fixada de 5mg.

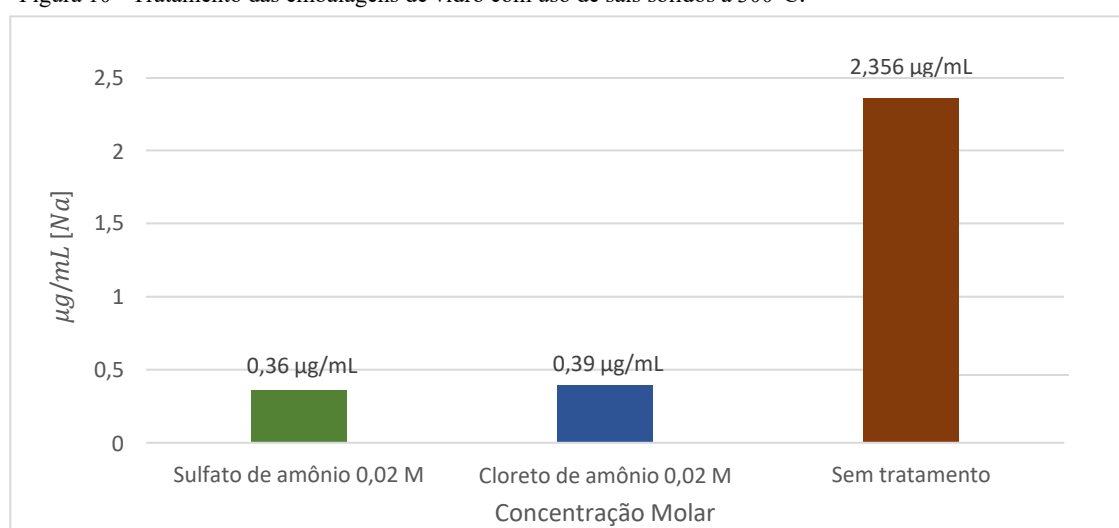
$$[\text{Na}] \text{ média} = 0,29 \text{ µg/mL} \cdot 1,348 = 0,39 \text{ µg/mL}$$

$$[\text{Na}] \text{ média} = 0,27 \text{ µg/mL} \cdot 1,348 = 0,36 \text{ µg/mL}$$

Em virtude dos resultados obtidos para o tratamento das embalagens de vidro utilizando as diferentes soluções não terem apresentado variações quando elevado a temperatura de 300 para aproximadamente 600°C, um novo método de tratamento foi realizado para verificar de que forma os gases gerados na decomposição dos sais podem interferir na remoção dos álcalis e conseqüentemente reduzir a alcalinidade da superfície das amostras.

A Figura 10 apresenta o gráfico referente aos resultados obtidos da leitura média de alcalinidade, por espectroscopia, para o tratamento das embalagens de vidro com uso dos sais sólidos, cloreto de amônio e sulfato de amônio, na temperatura fixa de 300°C.

Figura 10 - Tratamento das embalagens de vidro com uso de sais sólidos a 300°C.

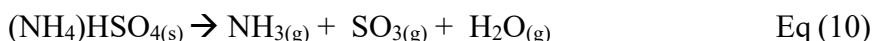


Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

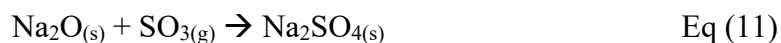
De acordo com o gráfico apresentado, percebe-se que o uso dos sais de cloreto de amônio e de sulfato de amônio, no estado físico sólido, foi eficiente para o tratamento da superfície das embalagens de vidro, no que se refere a diminuição da alcalinidade pela presença do sódio. Os valores da leitura da alcalinidade não variaram de maneira significativa, atingindo 0,36 µg/mL e 0,39 µg/mL para o sulfato de amônio e para o cloreto de amônio, respectivamente. Esses valores equivalem a uma redução média de 84,5% da alcalinidade quando comparado ao valor de referência, para as embalagens de vidro não tratadas.

O fato desse tratamento ter sido realizado em sistema fechado, favoreceu a ação dos gases gerados em virtude da decomposição dos sais utilizados no tratamento e esses diferentes gases interagem com o sódio que está na superfície do vidro, produzindo sais de sódio que são solúveis e fáceis de serem removidos com simples lavagem.

As Equações 9 e 10 apresentam as reações químicas referentes a decomposição do sulfato de amônio e formação dos gases.



As reações acima apresentadas ocorrem em temperatura acima de 235°C, havendo inicialmente a liberação de uma molécula de amônia gasosa e a transformação do sulfato de amônio em bissulfato; este por sua vez não é estável em temperaturas acima de 150°C e logo se decompõe em vapor de água (H₂O), trióxido de enxofre gasoso (SO_{3(g)}) e amônia gasosa (NH_{3(g)}). Das substâncias obtidas como produtos da decomposição, o trióxido de enxofre gasoso reage com o óxido de sódio, conforme apresentado na Equação 11, formando o sulfato de sódio sólido, que pode ser posteriormente e facilmente eliminado da superfície do vidro após processo de lavagem simples com água.



A Equação 12 apresenta a equação referente a reação química que acontece para a decomposição do cloreto de amônio.



A decomposição do cloreto de amônio ocorre a 338°C, temperatura maior do que a necessária para que ocorra a decomposição para o sulfato de amônio (235°C) devido os sais de cloro apresentar ligações mais estáveis (DÉBORA ARAÚJO, 2009). Os produtos formados da decomposição do cloreto de amônio é o ácido clorídrico (HCl) e amônia (NH₃), ambos no estado físico gasoso. Verifica-se, portanto, que o aprisionamento desses gases no sistema fechado possibilita maior contato entre esses gases e o sódio que está presente na superfície do vidro, favorecendo a formação do sal e sua posterior remoção da superfície do vidro, conforme apresentado na Equação 13.



Para o sistema aberto com o método de tratamento usando as diferentes soluções e mantendo a temperatura a 300°C, a remoção foi menor quando comparada ao método de tratamento utilizando os sais no estado físico sólido, para a mesma temperatura (300°C). Isso

ocorre porque em solução, os sais são utilizados em menor quantidade quando comparado com o tratamento com os mesmos sais, porém no estado físico sólido, dessa maneira, a quantidade de sal solúvel que é formado no tratamento é maior, o que acarreta também em uma maior redução do sódio e como consequência se tem a redução da alcalinidade.

Além disto, em sistemas abertos, a evaporação da água da solução arrasta o ácido clorídrico (HCl) para fora do frasco devido suas atrações intermoleculares do tipo dipolo-dipolo, enquanto, para sistemas fechados com o uso dos sais no estado sólido, não há presença de água proveniente da solução e os gases que são formados pela decomposição do cloreto de amônio, permanecem por mais tempo em contato com a superfície do vidro, o que favorece uma maior interação entre gases e os álcalis, além de que, a temperatura do tratamento em questão, por ser mais baixa do que a temperatura de decomposição do cloreto de amônio, acarreta na necessidade de mais tempo dos gases sob exposição térmica, o que gera a formação do cloreto de sódio.

5 CONCLUSÃO

De maneira geral a pesquisa mostrou-se eficiente devido a ação dos tratamentos aplicados gerar a redução da alcalinidade a níveis inferiores conforme a tolerância máxima de 1,5 µg/mL de sódio previsto na norma da farmacopeia europeia.

Vale salientar que, apesar dos resultados obtidos na presente pesquisa serem positivos, se faz necessário outras análises para que o uso das embalagens de vidro possa ser liberado para uso de envase dos medicamentos. Uma dessas análises corresponde as caracterizações da superfície interna do vidro para avaliar as interações das substâncias com o vidro, bem como para avaliar a integridade do vidro após contato com as substâncias para o tratamento de forma que não comprometa a segurança e estabilidade das embalagens farmacêuticas.

Embora fatores como forma de aplicação e temperatura de trabalho possam influenciar nos resultados, ficou claro a capacidade que ambos os sais tem de interagir com álcalis de sódio de forma a transformar em um subproduto solúvel e de fácil remoção em processos de lavagem comuns de serem empregados na indústria farmacêutica. Contudo o método mais eficaz para ambos os sais foi o trabalho com aplicação dos sais em sua forma pura em estado sólido com sistema fechado a 300°C proporcionando uma maior interação com os álcalis de sódio e conseqüentemente aumentando as eficiências de remoção tanto para o cloreto de amônio como para o sulfato de amônio.

Diante das conclusões apresentadas, a presente pesquisa fornece embasamento para sugerir novos estudos que possam aprofundar metodologias com o uso de outras soluções, outras concentrações e o uso de diferentes gases para o tratamento de embalagens parentais de vidros do tipo borossilicato tipo I.

REFERÊNCIAS

- Ansel. V.; Popovich, n. G.; Allen. H, c. Farmacotécnica formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo; editora premier, 2000.
- Bertaglia, g.; Faria, l. G.; Oliveira, a. C.; Ferrarini, m. Avaliação de embalagens de vidro para formas farmacêuticas líquidas. II simpósio de assistência farmacêutica. Centro universitário são Camilo, 2014.
- Containers: glass. In: the United States pharmacopeial convention. The united states pharmacopeia. Usp 35; nf 30. Rockville: the united states pharmacopeia l convention, inc., 2011. Part 660,p. 5150-5153.
- Croce. The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia, 1986.
- Debora Araújo – A química do cloro importância, implicações e elemento motivador no ensino de química- 2009
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA, Glass containers for pharmaceutical, p 451 – 462 council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France – 2019
- FISPQ – ficha de informação de produto químico- sulfato de amônio – gota química produtos químicos Ltda. 2017
- FISPQ – ficha de informação de produto químico- cloreto de amônio – quimesp – 2021
- Iacocca, Ronald g.; Allgeier, Matthew. Corrosive attack of glass by a pharmaceutical compound. Journal of materials science, v. 42, n. 3, p. 801-811, 2007.
- ISO 4802-2 glassware — hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers — part 2: determination by flame spectrometry and classification
- Jaime, S.B.M.; Alves, R.M.V.; Dantas, F.B.H.; Bordin, M.R.- avaliação da influência de microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo i para produtos farmacêuticos – 2010.
- Jaime, S.B.M.; Alves, R.M.V.; Dantas, F.B.H.; Bordin, M.R. Avaliação da influência de microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo i para produtos farmacêuticos. Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada. N. 1, v. 32, 2011.
- Lockhart H, Paine fa. Packaging of pharmaceuticals and healthcare products. London: Blackie academic & professional; 1996.
- Pamela franco, Thais oliveira, Marilda Zorzi. Concepções sobre cinética química: a influência da temperatura e da superfície de contato – 2017
- Paula F. – resistência hidrolítica: ataque químico do vidro pela água e suas implicações no seguimento farmacêutico – 2010
- Pharmaceutical packaging technology edited by D.S.Dean, R.Evans, i.hall.- 2000

P.w. Atkins, Loretta Jones, Leroy Laverman - princípios de química, tópico 7a – as velocidades de reação – 2018

Silva, Daniela Meneguelli m. De Paula. Considerações sobre embalagens para produtos farmacêuticos. Boletim de tecnologia e desenvolvimento de embalagens. Nº 22, v. 22, 2010.

Zanotto, Edgar d. A santa das vidraças: mais um mito do vidro. Pesquisa FAPESP, São Paulo, n. 79, p. 8-14, set. 2002.

