

RESISTÊNCIA HIDROLÍTICA: ATAQUE QUÍMICO DO VIDRO PELA ÁGUA E SUAS IMPLICAÇÕES NO SEGMENTO FARMACÊUTICO

*Paula F. Janetti
Sandra Balan M. Jaime*

O vidro é um dos poucos materiais de embalagem que pode ser considerado de elevada durabilidade química e inerte à maioria das substâncias aquosas e químicas (JAIME & DANTAS, 2009). Entretanto, mesmo a água pura, sob determinadas condições, pode atacar o vidro, embora em proporções muito pequenas.

Esse ataque é conhecido como ataque hidrolítico. No primeiro estágio do ataque químico, parte dos íons hidrogênio (H^+) da água tende a se difundir no vidro, deslocando uma quantidade equivalente de sódio do vidro para a água ou solução de contato. Na água, os íons de sódio (Na^+) levam à formação do hidróxido de sódio (NaOH). Como consequência, a água ou a solução que recebe os alcalinos do vidro tem seu pH levemente aumentado (a solução se torna básica) (JAIME & DANTAS, 2009).

O mecanismo de ataque hidrolítico depende de uma série de fatores que podem atuar de forma simultânea, a exemplo das características da solução de contato com o vidro (em especial o pH da solução) e da temperatura e do tempo de contato. A ocorrência de agitação ou não da solução e o próprio estado da superfície do vidro, contendo ou não algum tipo de tratamento superficial, também exercem influência (JAIME & DANTAS, 2009).

No segmento alimentício, a migração seletiva dos íons alcalinos do vidro não oferece riscos à saúde do consumidor. Por esse motivo não são estabelecidos ensaios específicos para os diferentes tipos de vidro utilizados para embalagem de alimentos.

Para o segmento de embalagens de vidro para produtos farmacêuticos e veterinários, a ocorrência do ataque hidrolítico da água sobre o vidro deve ser avaliada, uma vez que, dependendo do produto, uma pequena alteração do pH pode levar à diminuição da eficácia do princípio ativo do medicamento. Nesse caso, limites para a resistência hidrolítica são definidos de acordo com o tipo de medicamento e podem ser analisados através de metodologias específicas, como descritas, por exemplo, nas Farmacopeias Americana e Europeia.

De acordo com as Farmacopeias Americana e Europeia, as embalagens de vidro destinadas ao acondicionamento de produtos farmacêuticos podem ser classificadas em três categorias, de acordo com o tipo de vidro e com sua aplicação (CONTAINERS..., 2009; EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2005):

Tipo I: embalagens destinadas para preparações de uso parenteral, produzidas em vidro borossilicato, com alta resistência ao ataque hidrolítico.

Tipo II: embalagens geralmente utilizadas para preparações ácidas, neutras e aquosas de uso parenteral. Usualmente é um vidro sodo-cálcico tipo III submetido a um tratamento da superfície interna para aumento da resistência ao ataque hidrolítico.

Tipo III: geralmente utilizadas para preparações não aquosas e na forma de pós de uso parenteral e para preparações de uso não parenteral. Apresenta moderada resistência hidrolítica, uma vez que é um vidro sodo-cálcico sem tratamento superficial.

Os métodos de ensaio para determinar a resistência hidrolítica, e seus respectivos limites, são definidos de acordo com o tipo de vidro (I, II ou III) (CONTAINERS..., 2009; EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2005).

Para os tipos I e III, o teste deve ser realizado com o vidro moído e para o vidro tipo II, a resistência hidrolítica deve ser determinada na embalagem íntegra, colocando apenas a superfície interna (com tratamento) em contato com a água.

Nas atualizações mais recentes das Farmacopeias Americana e Europeia são estabelecidos também os limites de resistência hidrolítica de superfície de frascos tipo I e III, em função da capacidade volumétrica do recipiente.

A resistência hidrolítica do vidro é determinada através da titulação/neutralização da solução que ficou em contato com o vidro (água deionizada) sob condições específicas, utilizando-se ácido clorídrico ou sulfúrico, dependendo do método empregado. Quanto maior a resistência hidrolítica do vidro, menor é o volume de ácido necessário na titulação.

Uma característica de grande importância na resistência hidrolítica de superfície de uma embalagem de vidro é a relação A/V (área superficial da embalagem/volume de produto). Quanto maior a embalagem, menor a relação "área superficial/volume de produto" e, assim, a quantidade de alcalinos dissolvidos é reduzida, podendo tornar-se desprezível, assim como a alteração do pH da solução ou do produto em contato com o vidro (JAIME & DANTAS, 2009).

Estudo realizado no CETEA demonstrou que a resistência hidrolítica da superfície de frascos tipo II, com capacidades volumétricas variando de 20 a 500 mL apresenta resultados completamente diferentes (Tabela 1), os quais podem ser explicados pela relação A/V da embalagem.

TABELA 1. Resultados da resistência hidrolítica de superfície dos frascos de vidro tipo II, de diferentes capacidades, determinada conforme a Farmacopeia Europeia.

Capacidade nominal do frasco de vidro (mL)	Volume de HCl 0,01 mol/L por 100 mL de água de contato (mL) ⁽¹⁾			
	Média	Intervalo de variação	CV (%)	Especificação ⁽²⁾
20	0,65	0,60 – 0,74	11	0,80
50	0,40	0,35 – 0,43	10	0,60
100	0,14	0,13 – 0,16	7	0,50
500	0,08	0,05 – 0,10	38	0,30

⁽¹⁾ Resultados referentes a três determinações.

⁽²⁾ Especificação estabelecida na Farmacopeia Europeia (volume máximo).

Assim, o efeito do ataque hidrolítico de soluções aquosas é reduzido pelo maior volume contido na embalagem.

Outro fator que pode influenciar no resultado de resistência hidrolítica de superfície de frascos de vidro tipo II é o tipo de tratamento superficial aplicado.

Tradicionalmente os frascos de vidro tipo II são obtidos através do tratamento de superfície interna de frascos tipo III com sulfato de enxofre. Nesse processo, ocorre uma reação entre o SO₂ e o Na₂O do vidro para formar Na₂SO₄, diminuindo, assim, os elementos alcalinos e aumentando a resistência hidrolítica da superfície do vidro. O Na₂SO₄ pode ser removido pelo processo de lavagem do frasco, anteriormente ao acondicionamento do produto.

Nos últimos anos o sulfato de enxofre foi substituído pelo hidrofluorcarbono difluoretano (DFE), em virtude da maior profundidade de ação nos alcalinos presentes no vidro, da segurança proporcionada pelo tipo de tratamento aplicado (baixa toxicidade) e por ser um processo não corrosivo comparado ao com SO₂ (DU PONT, 2003).

Com o objetivo de avaliar a influência dos tratamentos superficiais aplicados aos frascos de vidro tipo II, foi realizada uma avaliação comparativa pelo CETEA entre dois frascos de vidro com capacidade volumétrica de 50 mL, sendo um com o tratamento à base de SO₂ e outro com o DFE. Os resultados de resistência hidrolítica de superfície obtidos para os frascos com diferentes tratamentos são apresentados na Tabela 2.

TABELA 2. Resultados de resistência hidrolítica de superfície dos frascos tipo II com diferentes tratamentos.

Amostra	Determinação	Volume de H ₂ SO ₄ (0,01 mol/L) por 100 mL de água de extração, em mL
Frasco com tratamento à base de SO ₂	1	0,20
	2	0,25
	3	0,20
Média		0,22
Desvio-padrão		0,03
Frasco com DFE	1	0,05
	2	0,10
	3	0,15
Média		0,10
Desvio-padrão		0,05

Pode-se observar que os frascos com tratamento de DFE apresentaram valores de resistência hidrolítica superiores aos frascos com tratamento à base de SO₂, o que é um indicativo de maior eficiência do DFE para proteção do vidro ao ataque químico pela água.

O ataque à superfície do vidro pode ser ocasionado durante a estocagem de embalagens vazias sob condições úmidas e com variações cíclicas e diárias de temperatura, pela condensação da umidade presente no ambiente. Nesse caso, a relação “área superficial/volume” de uma gotícula condensada na parede do vidro passa a ser significativa e pode promover a extração preferencial dos alcalinos do vidro. Mesmo uma pequena quantidade de alcalinos lixiviados do vidro pode ser suficiente para aumentar o pH da gotícula e chegar a valores acima de 9 (o vidro é mais resistente a soluções ácidas e levemente básicas – pH<9 – porém, menos resistente a soluções básicas) (RAWSON, 1980).

Mesmo com a secagem das gotículas durante o dia, os alcalinos permanecem na superfície do vidro e em uma próxima condensação de umidade do ar, adicionam-se novos alcalinos recém-extraídos. Com o pH acima de 9, a solução alcalina pode atacar a estrutura da sílica do vidro, levando à perda do brilho ou à formação de uma coloração similar a manchas de óleo. Esse tipo de fenômeno nas vidrarias é denominado irisação (AKERMAN, 2000).

A avaliação da superfície interna de garrafas de vidro com ataque hidrolítico devido à estocagem por 6 meses em ambiente exposto demonstrou, por meio de análise em sistema MEV-EDX (Microscópio Eletrônico de Varredura), regiões com aspecto de ramificação e com percentual relativo de sódio 1,6 vezes superior ao da massa vítrea (DANTAS, 2007).

Os frascos de vidro para produtos farmacêuticos, especialmente o frasco tipo III, por não possuírem nenhum tratamento da superfície interna, também podem apresentar alteração após longos períodos de estocagem. A Figura 1 apresenta um exemplo de alteração observada na superfície interna de frascos de vidro tipo III de 125 mL, após cerca de 10 meses de estocagem. Nesse caso, pode ser observada a presença de manchas pontuais e esbranquiçadas com formato ramificado.

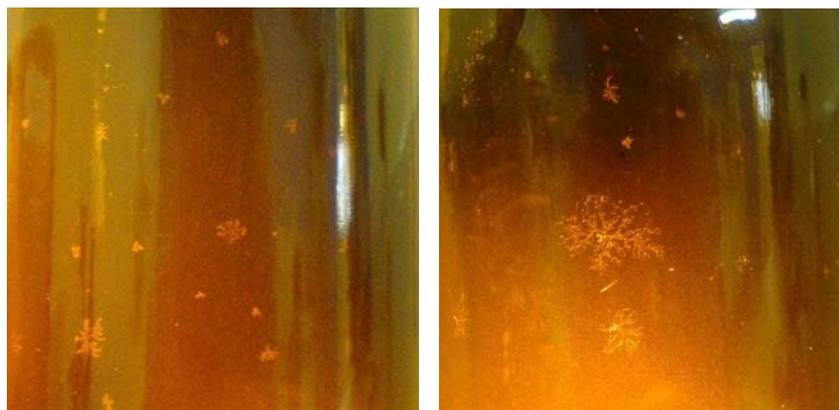


FIGURA 1. Alteração observada na superfície interna de frascos de vidro tipo III de 125 mL. Fotografias obtidas em câmera digital.

A extração preferencial do sódio, nesse caso, também pode provocar um aumento do pH da solução que ficará em contato com o vidro. Para avaliar esse efeito, foi determinada a resistência hidrolítica de superfície de frascos provenientes de um mesmo lote produtivo com e sem evidência de alteração da superfície interna durante a estocagem.

De forma a avaliar a superfície sob uma condição crítica, os frascos de vidro não foram submetidos à lavagem prévia, conforme estabelecido na metodologia utilizada, uma vez que eventuais resíduos alcalinos podem ser removidos no processo de lavagem. De forma comparativa, efetuou-se também a determinação da resistência hidrolítica do frasco com evidência de alteração após a lavagem da embalagem. Esses resultados são apresentados na Tabela 3.

TABELA 3. Resistência hidrolítica de superfície de frascos de vidro tipo III.

Amostra	Condição	HCL/100 mL ⁽¹⁾	
		Média	
Com evidência de alteração	Sem lavagem prévia	Média	3,44
		I.V.	3,42 – 3,47
		C.V. (%)	1
	Após lavagem prévia	Média	2,21
		I.V.	2,19 – 2,24
		C.V. (%)	1
Sem alteração (referência)	Sem lavagem prévia	Média	2,98
		I.V.	2,96 – 3,01
		C.V. (%)	1
Especificação ⁽²⁾		3,8	

⁽¹⁾ Resultados referentes a três determinações.

⁽²⁾ Limite máximo de HCL (0,01 mol/L) por 100 mL de água de extração para a resistência hidrolítica de superfície de frascos tipo III com volume nominal entre 100 e 200 mL, estabelecido na Farmacopeia Americana.

Para o frasco de vidro com evidência de alteração, avaliado na condição sem lavagem prévia, foi necessário um maior volume de ácido para neutralizar a água de extração, comparativamente ao frasco referência avaliado sob as mesmas condições. Esse resultado indica que o ataque hidrolítico durante a estocagem promoveu uma maior dissolução dos elementos alcalinos do vidro e, conseqüentemente, um aumento do pH da solução.

Com a lavagem prévia do frasco com evidência de alteração anteriormente ao ensaio de resistência hidrolítica, necessitou-se de uma menor quantidade de ácido para neutralizar a água de extração. Esse resultado indica que parte dos alcalinos extraídos durante a estocagem foi eliminada com a lavagem da embalagem. Observou-se que as manchas esbranquiçadas de formato ramificado não puderam ser mais visualizadas a olho nu, após a lavagem dos frascos.

Com base no limite máximo de resistência hidrolítica de superfície de frascos tipo III, pode-se observar que mesmo a amostra com alteração da superfície durante a estocagem apresentou resultados inferiores ao limite estabelecido na Farmacopeia Americana.

Pode-se demonstrar, portanto, que a resistência hidrolítica de frascos de vidro para produtos farmacêuticos pode ser influenciada por diversos fatores e, por isso, a importância de sua avaliação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERMAN, M. **Natureza, estrutura e propriedades do vidro**. São Paulo: CETEV – Centro Técnico de Elaboração do Vidro, 2000. 37p.

CONTAINERS - Glass. In: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The United States Pharmacopeia** - USP 31; NF 26. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2009. part 660, 4 p.

DANTAS, F. B. H. Aspectos relacionados à resistência química de embalagens de vidro. **Informativo CETEA**, Campinas, v. 19, n. 2, abr./mai./jun. 2007. 6 p. Disponível em:
<<http://www.cetea.ital.sp.gov.br/cetea/informativo/v19n2/>>. Acesso em: 13 maio 2010.

DU PONT Brasil. **Tratamento de superfícies de embalagens de vidro por DFE (HFC-152a) possibilitando a transformação de vidros TIPO III para TIPO II**. Barueri: Du Pont Brasil, fev.2003. (Carta enviada à Wheaton do Brasil).

EUROPEAN PHARMACOPEIA. **Glass containers for pharmaceutical use**. 5th ed. Strasbourg: EDQM, 2005.

JAIME, S.B.M., DANTAS, F.B.H. **Embalagens de vidro para alimentos e bebidas: propriedades e requisitos de qualidade**. Campinas: CETEA/ITAL, 2009. 223p.

JAIME, S.B.M. frascos de vidro para produtos farmacêuticos: padronização e especificação junto à ABNT. **Informativo CETEA**, Campinas, v. 17, n. 2, abr./jun. 2005. Disponível em:
<<http://www.cetea.ital.sp.gov.br/cetea/informativo/v17n2/>> . Acesso em: 13 maio 2010.

RAWSON, H. **Properties and applications of glass**. New York: Elsevier, 1980. 318 p. (Glass Science and Technology, 3).