

ESPECTROSCOPIA RAMAN NA ANÁLISE DE PARACETAMOL E SUA UTILIDADE À INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Viviane B. Conceição¹, Rubens Vinha Jr.¹, Renata A. Nicolau², Landulfo Silveira Jr.³

¹ Mestrado Engenharia Biomédica, UNIVAP, SJC, Brasil, Av. Shishima Hifumi, 2911, vborio@univap.br

² Laboratório de Biomodulação Tecidual, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, UNIVAP, rani@univap.br

³ Laboratório de Espectroscopia Biomolecular, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, UNIVAP, landulfo@univap.br

Palavras-chave: Raman, Paracetamol, PAT, Análise Qualitativa

Área do Conhecimento: III- Engenharias

Resumo- O anúncio do guia PAT pela FDA em 2004 alertou para um aumento na investigação de novas metodologias analíticas para medições *on-line* e *at-line*. Um bom candidato na indústria farmacêutica é a Espectroscopia Raman, visto que suporta monitoração e controle de qualidade em tempo real. Os métodos padronizados para determinação quantitativa do Paracetamol requerem consumo de tempo e tratamento prévio das amostras. O objetivo deste trabalho foi testar a Espectroscopia Raman Dispersiva na determinação qualitativa deste ativo em gotas e comprimidos, verificando assim o potencial uso da técnica no atendimento aos parâmetros PAT. Uma boa correlação entre os deslocamentos Raman foi observada nas curvas do Tylenol, Tylidol e Termol, Cetafrin e do Paracetamol Genérico, bem como uma boa relação entre as intensidades dos picos principais. Na análise dos comprimidos de 750mg do ativo com uso de fibra óptica, os resultados foram igualmente satisfatórios, indicando aplicabilidade na indústria, pois, ao comparar-se os espectros das amostras que continham a mesma dosagem, observou-se importante semelhança em relação aos deslocamentos Raman e às formas dos picos.

Introdução

A Tecnologia de Processos Analíticos (PAT) é uma filosofia em desenvolvimento na Indústria Farmacêutica que promove estratégias para o controle primário e secundário dos processos de produção. Por definição da *Food and Drug Administration* (FDA), os PAT são sistemas para análise e controle dos processos de produção baseados em medidas oportunas, durante o processamento dos parâmetros da qualidade e atributos críticos do desempenho de materiais, assegurando qualidade aceitável do produto final até a conclusão do processo. O anúncio do guia PAT pela FDA no ano de 2004 alertou para um aumento substancial na investigação de metodologias analíticas novas e rápidas para medições *on-line* e *at-line*. Um bom candidato para PAT é a Espectroscopia Raman Dispersiva (HINZ, 2006).

Muitas formas farmacêuticas já foram estudadas pela Espectroscopia Raman, como: comprimidos, tabletes, cápsulas, soluções, suspensões, soluções injetáveis, entre outros (VANKEIRSBLICK et al., 2002).

O Paracetamol, um analgésico e antipirético clinicamente reconhecido, tem despertado interesse devido à baixa incidência de efeitos colaterais se comparado ao Ácido Acetil-Salicílico, e ainda por ser bem tolerado quando administrado em quantidades terapêuticas (VINHA JR., 2002). Os métodos comumente empregados para a determinação quantitativa

deste componente nas indústrias farmacêuticas, requerem consumo de tempo e tratamento prévio da amostra a ser analisada. Os métodos mais populares são baseados em técnicas espectroscópicas nas regiões ultravioleta-visível (UV-VIS) e infravermelho (IR), algumas vezes em conjunção com outras técnicas, além da HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance) (SZOSTAK et al., 2001).

O objetivo do presente trabalho foi verificar a viabilidade do uso da Espectroscopia Raman Dispersiva na determinação qualitativa de Paracetamol em solução líquida e em comprimidos, comparando-se os espectros obtidos do Tylenol gotas 200mg/mL com os similares Tylidol 200mg/mL, Cetafrin 200mg/mL, Termol 200mg/mL e com o Genérico Paracetamol 200mg/mL, visando uma futura validação da técnica segundo o PAT. Foram comparados também, os espectros de comprimidos de Tylenol 750mg com comprimidos de Dórico 750mg, Termol 750mg e Paracetamol Genérico 750mg.

Materiais e Métodos

Medicamentos: Este experimento foi realizado utilizando-se o Tylenol gotas, os similares Tylidol, Cetafrin e Termol, e o genérico Paracetamol, todos contendo 200mg/mL de Paracetamol (ou Acetaminofen) de acordo com as informações da bula de cada fabricante. Utilizou-se também comprimidos de Tylenol 750mg, dos similares Termol 750mg e Dórico

750mg, e do Genérico Paracetamol 750mg. Todos os medicamentos foram obtidos em drogaria local e submetidos à análise sem preparação prévia. A tabela 1 demonstra a indústria que contém seus registros, as respectivas formas farmacêuticas e a nomenclatura dos arquivos utilizados na obtenção dos dados.

Tabela 1. Descrição dos medicamentos em solução gotas de 200mg/mL e comprimidos de 750mg de Paracetamol.

Nome Comercial	Arquivo	Registro em nome de	Forma Farm.
Tylenol 200mg/mL	Tyle	Janssen-Cilag	Gotas
Tyloidol 200mg/L	Tyli	Teuto Brasileiro	Gotas
Cetafrin 200 mg/mL	Ceta	Luper	Gotas
Termol 200mg/mL	Term	União Química	Gotas
Paracetamol Genérico 200mg/mL	Para	Eurofarma	Gotas
Tylenol 750mg	Tyle 750	Janssen-Cilag	Comp.
Termol 750mg	Term 750	União Química	Comp.
Paracetamol Genérico 750mg	Para 750	Medley	Comp.
Dôrico 750mg	Dori 750	Sanofi-Synthelabo	Comp.

Na obtenção dos espectros das soluções líquidas, utilizou-se espectrógrafo Raman dispersivo, disposto, de forma esquemática, como no diagrama apresentado na Figura 1, composto por um laser semiconductor de Diodo, com potência de saída de 70mW, e comprimento de onda selecionado em 830nm. O feixe do laser foi conduzido até a cubeta de quartzo contendo as respectivas amostras, por um tempo de exposição de 100s. Os sinais provenientes de cada medicamento analisado foram dispersados por um espectrógrafo e detectados por uma câmera CCD 1024x256, refrigerada por nitrogênio líquido. Os espectros foram processados através dos programas Excel e Matlab. Na obtenção dos espectros referentes aos comprimidos de Paracetamol, utilizou-se um cabo de fibras ópticas acoplado ao espectrógrafo Raman, cuja potência de saída do laser foi ajustada em 35 mW, com tempo de aquisição reduzido a 20s para cada amostra. Os

comprimidos foram diretamente irradiados com o laser, sem necessidade de trituração ou qualquer outro tratamento prévio.

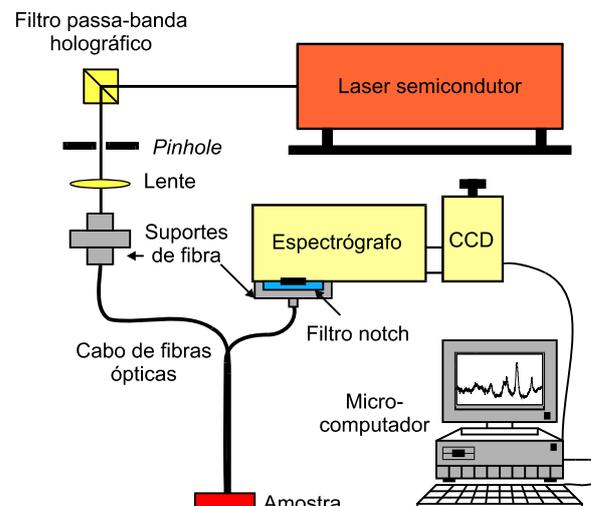


Figura 1. Espectrógrafo Raman utilizado no experimento. Potência do laser: 35mW, comprimento de onda do laser: 830nm.

Resultados

A estrutura química do Paracetamol, com suas ligações químicas responsáveis pelos modos vibracionais característicos está representada na Figura 2.

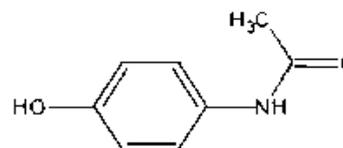


Figura 2. Estrutura química e ligações C=O, N-H, H-N-C=O, C-H e anel fenil.

Os resultados obtidos na análise da solução de Paracetamol 200mg/mL podem ser observados em um espectro contendo o deslocamento Raman (cm^{-1}) versus a Intensidade do sinal Raman espalhado (u.a). A Figura 3 demonstra os espectros sobrepostos destes medicamentos. Os espectros Raman sobrepostos obtidos dos comprimidos de 750mg podem ser observados na Figura 4.

Os espectros mostram as bandas vibracionais mais intensas de cada medicamento, observando-se pequenas diferenças entre os espectros de Paracetamol em gotas e em comprimidos, estas diferenças atribuídas principalmente ao veículo utilizado por cada fabricante. Porém, os picos principais do Paracetamol estão de acordo com a literatura: (C=O) 1649cm^{-1} , (N-H) 1620 a 1612cm^{-1} , (H-N-C=O) 1562cm^{-1} , (C-H) 1325cm^{-1} e (anel fenil)

799 cm^{-1} (PESTANER et al.,1996)(MOYNIHAN et al.,2002)(SZOSTAK et al.,2002).

Discussão

Neste estudo foi possível comparar os espectros Raman obtidos para os diversos medicamentos analisados. É importante ressaltar que nestas análises foram utilizados medicamentos conforme produzidos, com todos os veículos, conservantes e aditivos neles contidos, o que justificaria eventuais diferenças entre espectros obtidos da literatura do Paracetamol puro.

Em relação aos medicamentos em solução (200mg/mL), uma boa correlação entre os valores de deslocamento Raman foi observada entre as curvas dos medicamentos Tylenol, Tyolidol, Termol, bem como a relação entre as intensidades dos picos principais. As curvas do

Cetafrin e do Paracetamol Genérico, embora muito próximas às demais, mostraram pequenas discrepâncias de intensidade dos picos e de deslocamentos devido ao fenômeno da Fluorescência do pigmento utilizado no veículo, o que pode ser verificado na Figura 3. Na análise dos comprimidos de 750mg com uso de fibra óptica, os resultados foram igualmente satisfatórios, apresentando curvas muito semelhantes (Figura 4). Foi constatada, entretanto, a relação entre a intensidade dos picos e a presença do fármaco contido em cada medicamento (gotas ou comprimidos), indicando a potencialidade do uso da Espectroscopia Raman nas determinações qualitativas. Não foi analisada a diferença entre os tipos de embalagem e veículo, visto que apresentaram metodologias diferentes.

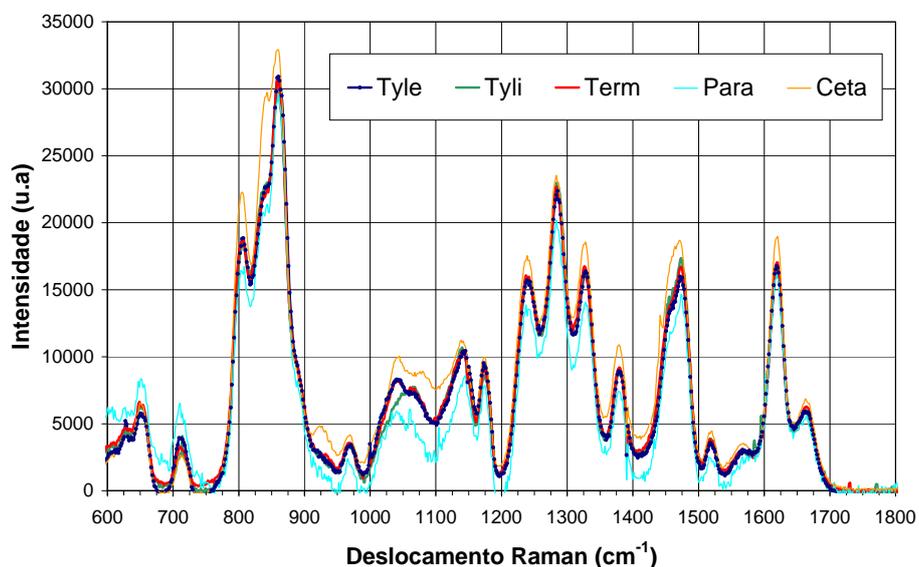


Figura 3. Espectros Raman dos medicamentos em solução (gotas) contendo 200mg/mL de Paracetamol.

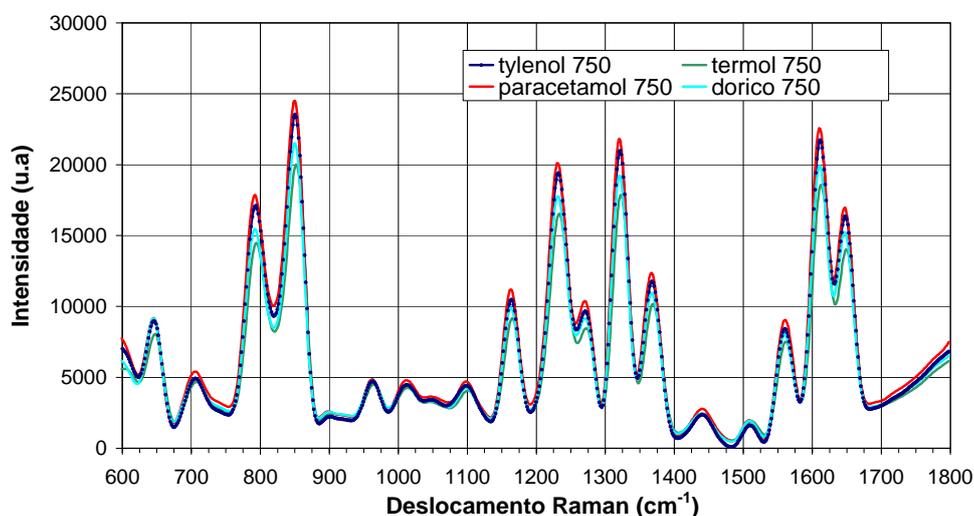


Figura 4. Espectros Raman obtidos dos medicamentos comprimidos contendo 750mg de Paracetamol.

De acordo com a Farmacopéia Britânica (1999), a intensidade da linha Raman é diretamente proporcional à concentração dos componentes de espalhamento da amostra, como mostra a Equação 1:

$$I = \alpha C \quad (1)$$

onde: "I" é a intensidade do espalhamento Raman, "C" é a concentração do ingrediente ativo e "α" é um coeficiente que representa as características da amostra analisada e as condições do espectrômetro.

Segundo o guia PAT, os ganhos em qualidade, segurança e/ou eficiência de processos podem variar dependendo do produto e provém de fatores como: prevenção de rejeições, descartes e re-processamentos de produtos; possibilidade de realização de análise em tempo real; redução de erro humano e aumento da segurança do operador (FDA, 2004). Neste estudo, a Espectroscopia Raman Dispersiva mostrou-se capaz de satisfazer estes fatores, pois cada amostra foi submetida a poucos segundos de irradiação e pôde ainda ser diretamente analisada, ou seja, sem preparo prévio, o que leva a minimização de erro humano. Além disso, a técnica analítica não oferece riscos ao operador ou ambiente. Deve-se dizer ainda que, em escala industrial, a realização de medições em tempo real, evita o tempo de armazenamento de lotes inteiros até a sua liberação, além de prevenir eventual rejeição/descarte dos próprios.

Conclusão

Este estudo possibilitou a demonstração do potencial da Espectroscopia Raman Dispersiva em relação ao atendimento de muitos requisitos do PAT, que tem sido atualmente considerados pela indústria farmacêutica devido à segurança e agilidade que proporcionam. Demonstrou-se que esta ferramenta de análise pode suportar monitoração e controle de qualidade de modo rápido e sem nenhuma preparação da amostra. A técnica possibilita assegurar a qualidade do produto final de maneira condizente aos requisitos do PAT. Confirmou-se ainda a efetividade do método, pois, ao comparar-se os espectros obtidos dos medicamentos que continham as mesmas dosagens, foi possível constatar uma correlação importante entre os mesmos no que diz respeito aos deslocamentos Raman e à forma dos picos.

Referências

BRITISH PHARMACOPOEIA 1999, HM Stationary Office, London, vol.1, 1999.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, Set., 2004. Disponível em <http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf>. Acesso em julho 2007.

HINZ, D.C. Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative. **Anal. Bional. Chem.** V.384, p.1036, 2006.

MOYNIHAN, H.A., O'HARE, I.P., Spectroscopic characterization of the monoclinic and orthorhombic forms of Paracetamol, **International Journal of pharmaceutics**, V.247, p.179-185, 2002.

PESTANER, J.P., MULLICK, F.G., CENTENO, J.A., Characterization of Acetaminophen: Molecular Microanalysis with Raman Microprobe Spectroscopy, **Journal of Forensic Sciences**, V.41, n°.6, p.1060-1063, 1996.

SZOSTAK, R., MAZUREK, S. Quantitative determination of acetylsalicylic acid and acetaminophen in tablets by FT-Raman spectroscopy, **The Analyst**, n°127, p. 144-148, 2002.

VANKEIRSBILCK, T., VERCAUTEREN, A., BAEYENS, W., VAN DER WEKEN, G., VERPOORT, F., VERGOTE, G., REMON, J.P., Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis, **Trends in Analytical Chemistry**, V.21, n°.12, 2002.

VINHA JR, R. Espectroscopia Raman na determinação quantitativa de Paracetamol. 2002. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, 2002.