

Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho

Quality control in the pharmaceutical industry: Identification of infrared spectroscopy

Suellen Rezende Amorim^{*}, Anderson Hollerbach Klier & Lúcia Helena de Angelis

Centro Universitário Newton Paiva, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Av. Silva Lobo, 1730, CEP: 30480-230, Belo Horizonte - MG - Brasil

RESUMO

A espectroscopia de infravermelho é uma ferramenta de grande utilidade para o Controle de Qualidade na indústria farmacêutica e, este último é um dos sistemas que operam para garantir qualidade e segurança aos medicamentos, aliado à Garantia da Qualidade, na qual estão incluídas as Boas Práticas de Fabricação. Sendo assim, avaliou-se a aplicabilidade deste método, utilizando sonda de fibra óptica configurada em infravermelho próximo, na padronização de princípios ativos para construção de biblioteca espectral. Para a padronização, foram utilizadas cinco amostras avaliadas quanto à qualidade e dentro do prazo de validade. A média das cinco varreduras obtidas constituiu o padrão, incluído na biblioteca espectral. Uma avaliação do desempenho da biblioteca, para os princípios ativos tratados no presente trabalho, apresentou resultado satisfatório, entretanto, uma melhor avaliação da biblioteca deve ser feita também para todas as matérias-primas a serem incluídas na mesma. O método de identificação de matérias-primas por infravermelho próximo foi considerado aplicável à finalidade proposta. Uma validação da biblioteca, que se enquadra como um método qualitativo de espectroscopia no infravermelho próximo deve ser realizada para que sejam comprovadas a especificidade e robustez da mesma para testes de identificação.

Palavras-chave: Controle de Qualidade, Espectrometria, Infravermelho próximo e Biblioteca espectral.

ABSTRACT

Infrared spectroscopy is a very useful tool for quality control in pharmaceutical industry, and the latter is one of the operating systems to ensure quality and safety of medicines, together with the Quality Assurance, which includes the Good Practice Manufacture. Therefore, we evaluated the applicability of this method, using fiber-optic probe set in the near infrared, in the standardization of active principles for the construction of spectral library. For standardization, we used five samples tested for quality and within the validity period. The average of five scans was obtained is the standard, included in the spectral library. A performance evaluation of the library to the active principles discussed in this work, showed satisfactory results, however, a better assessment of the library must also be made for all materials to be included in it. The method of identification of raw materials with near infrared has been declared for the proposed purpose. A validation of the library, which falls as a qualitative method of near infrared spectroscopy should be held to be proven specificity and robustness of tests for identification.

Keywords: Quality Control, Spectroscopy, Near infrared and Spectral library.

***Autor Correspondente:** Suellen Rezende Amorim. Centro Universitário Newton Paiva, FACIBIS, Avenida Silva Lobo, 1730, CEP: 30480-230, Belo Horizonte - MG - Brasil. E-mail: suellen_rezende_amorim@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A Indústria Farmacêutica é um segmento vital do sistema de cuidados da saúde, já que conduz a pesquisa, fabrica e comercializa os medicamentos. Para garantir o cumprimento das legislações vigentes e de suas políticas e procedimentos internos, com o objetivo de produzir produtos farmacêuticos de qualidade, a empresa deve desenvolver organizações de qualidade bastante sofisticadas, com responsabilidades bem definidas. Desta forma, estão sendo apresentados novos desafios para o Controle de Qualidade (CQ) e para os sistemas que operam para assegurar esta característica essencial ao produto (Gennaro, 2004).

O CQ é parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM), cujas atividades envolvidas são amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória (Brasil, 2010).

A ANVISA regulamenta as Boas Práticas de Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica através da Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Esta resolução estabelece requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos, para padronizar a verificação do cumprimento das BPFM durante as inspeções sanitárias. As matérias-primas para uso na indústria farmacêutica, tanto princípios ativos quanto excipientes, estão sujeitos a requisitos de qualidade farmacêutica descritos nas BPFM. Para garantir a máxima segurança do produto, as diretrizes de BPFM, contidas na Resolução RDC nº 17, requerem testes especiais, visto que além dos testes rotineiros de liberação da substância, a identificação deve ser realizada para todo recipiente de matéria-prima, de todos os lotes (Brasil, 2010; Reich, 2005).

Permite-se identificar somente uma parte dos volumes de matérias-primas quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado. Entretanto, mesmo com qualificação que considere os aspectos estabelecidos, só é permitida a isenção da identificação de todos os volumes de matérias-primas caso as mesmas sejam adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante (Brasil, 2010).

De forma geral, os fornecedores de matérias-primas, mesmo qualificados quanto ao seu grau de conformidade com os requisitos de BPFM, além das condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas, são intermediários, tais como importadores ou distribuidores, podendo ser as matérias-primas fracionadas pelos mesmos. Um método muito utilizado e de inestimável importância para identificação de substâncias é a espectroscopia no infravermelho, que vem sendo utilizada desde 1.800, quando foi descoberta por Frederick William Herschel. A região do infravermelho no espectro eletromagnético está situada entre as regiões do visível e das microndas, se estende de 12.800 a 10 cm^{-1} e é subdividida em três partes: próximo, médio e distante. A região mais utilizada é a do infravermelho médio, embora as regiões do distante e, principalmente do próximo, venham ganhando maior aceitação (Valderrama, 2005).

A radiação na região do infravermelho próximo, que está compreendida entre 12.800 a 4.000 cm^{-1} , possui as mesmas propriedades da luz visível, porém não pode ser percebida pela visão humana. A região do infravermelho próximo (NIR – *Near Infrared*) foi considerada inútil por um longo tempo pelos espectroscopistas que não conseguiram encontrar nela informações atraentes. Entretanto, nos últimos anos, ganhou ampla aceitação na indústria farmacêutica (Reich, 2005; Pasquini, 2003).

Espectroscopia no infravelho próximo e sua aplicabilidade

Para garantir a identidade de cada recipiente, é possível utilizar-se das vantagens da técnica espectroscópica de infravermelho próximo, como rapidez e identificação não destrutiva, sem a necessidade de amostragem, podendo identificar a matéria-prima diretamente na sua embalagem de origem, através da utilização da sonda de fibra óptica. A identidade química de um determinado material geralmente é confirmado com um espectro contido na biblioteca espectral, sendo essencial a construção de uma biblioteca apropriada (Reich, 2005). As absorções no NIR não são muito fortes, e muitas vezes são sobrepostas, havendo assim a necessidade da aplicação de métodos de calibração multivariada (quimiometria) para determinações quantitativas, porém, para o teste de identificação em controle de qualidade, o interesse está na utilização do espectro NIR para a identificação qualitativa de amostras (Rufino, 2004).

A complexidade do espectro proíbe o seu uso direto, como é feito com a região do infravermelho médio, na qual bandas de absorção podem ser facilmente identificadas e atribuídas, por exemplo, à presença de certos grupos funcionais. No entanto, os gráficos de correlação indicando que bandas de absorção de compostos distintos estão localizados na região do infravermelho próximo, podem ser utilizados como uma primeira abordagem qualitativa para análise de espectroscopia. Sendo assim, a espectroscopia NIR não é adequada para elucidação estrutural, mas tem sido amplamente utilizada como método rápido e direto para identificar matérias-primas usadas pela indústria farmacêutica. Em análises qualitativas, ou seja, para fins de identificação, pré-processamento de dados são frequentemente usados para reduzir

deslocamentos, devido a variabilidade das características físicas do material. A lógica de transformações na qualificação de métodos depende fortemente do parâmetro de interesse e é uma decisão caso a caso (Pasquini, 2005).

Muitos trabalhos têm relatado sobre a viabilidade de identificação em NIR de ingredientes ativos e excipientes, sendo que muitas empresas adotaram alguma forma de análise em NIR em sua cadeia de abastecimento, quer no almoxarifado apenas e/ou em uma operação de fabricação, na qual uma rápida avaliação de identidade e qualidade é sempre adequada. O teste de identificação por espectroscopia no infravermelho próximo é normalmente realizado através da comparação do espectro da matéria-prima em análise, com um espectro contido na biblioteca de referência. Esta biblioteca é desenvolvida utilizando amostras aprovadas das matérias-primas relevantes (Pasg, 2001). Uma aplicação típica de desenvolvimento de método qualitativo em NIR, no qual se enquadra a construção da biblioteca espectral, incluirá as seguintes fases: seleção do equipamento; qualificação do equipamento; estudo de viabilidade; seleção das amostras; desenvolvimento de biblioteca; validação da biblioteca e; manutenção da biblioteca e de controle de mudanças. A seleção do equipamento deve ser baseada nas aplicações para a qual este destina-se, com especial atenção para a adequação e compatibilidade do acessório com o tipo de amostras a serem analisadas. Já a qualificação, é importante para provar que o equipamento é adequado para o uso pretendido e os requisitos são: qualificação de design; instalação; performance e operacional (Pasg, 2001).

Os instrumentos utilizados para aquisição de espectros no infravermelho consistem de uma fonte de luz, monocromador ou interferômetro e detector. Todos os espectrofotômetros de infravermelho dispõem de um registrador, cujo espectro é mostrado, usualmente, em escalas de comprimento de onda ou número de onda no eixo horizontal e absorvância (A) ou transmitância (T) percentual no eixo vertical. Os instrumentos mais modernos permitem a comparação do espectro obtido com aqueles de bibliotecas de espectros (Farmacopéia, 2010; Mendham, 2002).

Os espectrofotômetros de infravermelho mais avançados utilizam um procedimento baseado na interferometria para produzir o espectro, técnica conhecida com Espectroscopia de Infravermelho com Transformações de Fourier (FT-IR). Nestes instrumentos, a radiação proveniente de uma fonte de infravermelho é dividida, de forma que o feixe reflita simultaneamente a partir de um espelho em movimento e de um espelho fixo, levando à interferência. Depois que os feixes recombinam-se, eles passam através da amostra para o detector e são gravados na forma de um gráfico de tempo contra a intensidade do sinal, chamado de interferograma. A superposição de comprimentos de onda e as intensidades de suas respectivas absorções são então convertidas para um espectro aplicando-se uma operação matemática chamada de transformada de Fourier (Solomons, 2009).

No final dos anos 70 e início dos 80, quando os acessórios de refletância difusa, como a sonda de fibra óptica, foram acoplados aos espectrômetros interferométricos com transformada de Fourier, a utilidade deste método foi demonstrada e difundida (Souza, 2006). A espectroscopia por refletância difusa é principalmente observada em amostras sólidas pulverizadas, podendo ser utilizada em equipamentos que operam na região do infravermelho próximo. Além de reduzir o tempo de preparação da amostra obtém-se informação de materiais na forma mais próxima da original (Souza, 2006; Rufino, 2004). A reflectância difusa ocorre quando uma luz incide em uma matriz descontínua, penetra na amostra (amostras do tipo pó, sólido, placa ou filme) e reflete trazendo informações espectrais. O caminho percorrido pela luz no interior da matriz pode ser considerado aleatório devido a múltiplas reflexões, apresentam diferentes profundidades de penetração, diferentes números de choques e um diferente número de espalhamento nas interfaces (Souza, 2006; Rufino, 2004).

A radiação refletida de uma superfície opaca depende mais diretamente da natureza das partículas do meio sob consideração. A radiação refletida de tal meio consiste de duas partes distintas, sendo a primeira, a reflexão especular, caracterizada pela radiação que é refletida da superfície da amostra com o mesmo ângulo de incidência. A segunda é a reflexão difusa e faz-se através da penetração de uma porção do fluxo incidente no interior da amostra. Essa radiação retorna à superfície da amostra, após absorção parcial de múltiplos espalhamentos nas interfaces de partículas individuais das quais a amostra é composta (Rufino, 2004).

Ainda sobre os requisitos para o desenvolvimento da biblioteca, é recomendado que um estudo inicial de viabilidade seja realizado, para encontrar as exigências de apresentação ideal, como rapidez e reprodutibilidade. Além disso, é necessário o conhecimento da quantidade de amostras e número mínimo de varreduras para que a análise seja eficiente. O conhecimento da composição e estrutura molecular de amostras da biblioteca é sempre benéfico para garantir que a espectroscopia NIR é a escolha mais apropriada de análise (Pasg, 2001).

A seleção das amostras é fundamental para o sucesso da aplicação qualitativa. Dois conjuntos de amostras são exigidos: um para a construção da biblioteca e um independente para fins de validação. Todas as amostras utilizadas para criar e validar o banco de dados deve ter algum nível de autenticação, comprovado através do certificado de análise de fornecedores qualificados e testes de identidade interna. Diferentes lotes deverão ser recolhidos ao longo de um período de tempo para abranger as alterações na concentração de constituintes, fornecedor, mudanças no processo ou as variações das condições de armazenamento. É possível usar amostras mantidas desde que seja justificada estabilidade física e química durante o armazenamento (Reich, 2005; Pasg, 2001; Emea, 2003). Com relação ao número de lotes necessários, o mesmo vai depender da viabilidade, devendo ser o maior possível, porém é importante que, associado a esses lotes devem ser analisadas as amostras que são conhecidas por estarem fora da especificação. Geralmente, a identificação vai requerer um número pequeno de lotes diferentes, mas um número maior será necessário para qualificação (Pasg, 2001).

No desenvolvimento da biblioteca, a definição do acessório utilizado nas medições depende das necessidades apresentadas, vantagens e limitações. Quanto ao uso da sonda de fibra óptica de refletância difusa, a leitura da substância pode ocorrer de forma direta pela inserção da sonda na amostra ou indireta, com a varredura através de um material de embalagem. Neste último caso, devem ser consideradas a densidade e diferenças de composição dos materiais de embalagem (Pasg, 2001). A construção da biblioteca, muitas vezes envolve tratamentos matemáticos de dados para reduzir a complexidade espectral. Por exemplo, os derivados e os algoritmos de correção de espalhamento podem ser utilizados para reduzir deslocamentos devido a diferenças nas características físicas (Pasg, 2001). Para fins de validação interna, uma avaliação do desempenho da biblioteca é realizada, através da verificação de que os espectros das amostras usadas para criar a biblioteca são identificadas corretamente, ou seja, podem ser discriminadas umas das outras, usando o método de correlação. O desempenho da biblioteca também é verificado através da comparação com amostras autênticas que não foram usadas para gerar o banco de dados (Pasg, 2001). Para definir a especificidade, potenciais "desafios" devem ser apresentados ao banco de dados. Estes podem ser apresentados comparando-se materiais que são semelhantes aos membros do banco de dados visualmente, quimicamente ou pelo nome. Há a possibilidade de utilizar formas diferentes do mesmo material, como anidro, hidratado e polimorfos diferentes (Pasg, 2001; Emea, 2003).

Com relação à robustez, alguns desafios podem ser abordados, como: efeito das condições ambientais como por exemplo, temperatura e umidade; efeito da temperatura da amostra em análise; profundidade e compressão sonda; posição da amostra na janela óptica; material de embalagem; influência das alterações em partes do instrumento; mudanças no pré-processamento e parâmetros de calibração do algoritmo (Pasg, 2001; Emea, 2003). Similar a outras técnicas, a espectroscopia em NIR pode não ser capaz de discriminar entre todos os materiais por exemplo, constituintes químicos muito parecidos de uma classe. Nesses casos pode ser necessário fundir os dois grupos em um e usar outros métodos de controle para determinar a identidade específica e a qualidade do material (Pasg, 2001).

O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma visão sobre a técnica de espectroscopia no infravermelho e suas aplicações relacionadas ao controle da qualidade na indústria farmacêutica, bem como avaliar os resultados obtidos na padronização de espectros no infravermelho próximo, para construção de biblioteca espectral de princípios ativos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O equipamento utilizado para a execução das análises foi o espectrofotômetro de infravermelho FT-IR, Spectrum 400, da marca Perkin Elmer®, conectado a computador, cujo software é o Spectrum 10. O acessório utilizado foi a sonda de fibra óptica de refletância difusa no infravermelho próximo FlexIR, da marca Pike®, com ponteira específica para análise de sólidos e semissólidos. A limpeza da ponteira foi realizada com papel absorvente embebido em acetona grau analítico.

Quanto às amostras, foram utilizadas cinco amostras de cada princípio ativo, de cada fabricante, visando reduzir possíveis variações nos espectros, como por exemplo, aquelas induzidas por diferenças no tamanho das partículas (material micronizado ou granulado). As amostras eram de lotes diferentes, encontravam-se dentro do prazo de validade e foram submetidas a testes de controle de qualidade. A média das varreduras destas amostras constituiu o padrão incluído na biblioteca, a ser utilizado como referência nos testes de identificação.

Antecedendo as análises, diariamente, foram verificadas as condições do ambiente, sendo as condições ideais: temperatura de 20 a 25°C e umidade relativa do ar de 60 a 65%. Foi realizada também, diariamente, a verificação do instrumento, que consiste em verificar os parâmetros: abscissa, ordenada e ruído. Esta verificação é feita após a configuração do espectrofotômetro para o tipo de análise a ser realizada.

As configurações utilizadas foram: faixa analítica de varredura de 10.000 a 4.000 cm^{-1} , 32 acumulações, resolução de 8 cm^{-1} , velocidade de varredura de 1 cm/s , tamanho de abertura da íris de 4,0 e *background* se necessário. Ainda antes de iniciar as análises, realizou-se teste de bom funcionamento da fibra óptica, inserindo a sonda no compartimento de *background* do seu suporte, sendo o resultado satisfatório, a formação de uma parábola com energia entre 90 e 100 E_{gy}. Um *background* foi solicitado antes de iniciar as leituras e outros foram realizados automaticamente pelo instrumento quando necessário.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na padronização de matérias-primas em infravermelho optou-se pela não utilização de tratamentos matemáticos de dados, visto que em análises qualitativas, estes não são fundamentais, utilizados principalmente para reduzir a complexidade espectral e deslocamentos. Já a padronização para cada fabricante visa reduzir as diferenças de características físicas do material. O conhecimento da estrutura química das matérias-primas para as quais a biblioteca espectral está sendo construída é importante para a certificação de que a espectroscopia NIR é a análise de melhor escolha (Pasg, 2001).

As estruturas químicas dos princípios ativos a serem padronizados em NIR foram analisadas e verificou-se que os mesmos são compostos orgânicos e que possuem ligações do tipo C-H, O-H e N-H, portanto, absorvem radiação infravermelha, inclusive na região do próximo.

Os resultados da padronização dos princípios ativos em infravermelho próximo são os espectros médios padrões resultantes da média das cinco varreduras realizadas para cada princípio ativo, de cada fabricante. As Figuras 1 e 2 mostram como exemplo cinco varreduras do princípio ativo Captopril do mesmo fabricante e o espectro médio padrão destas, respectivamente.

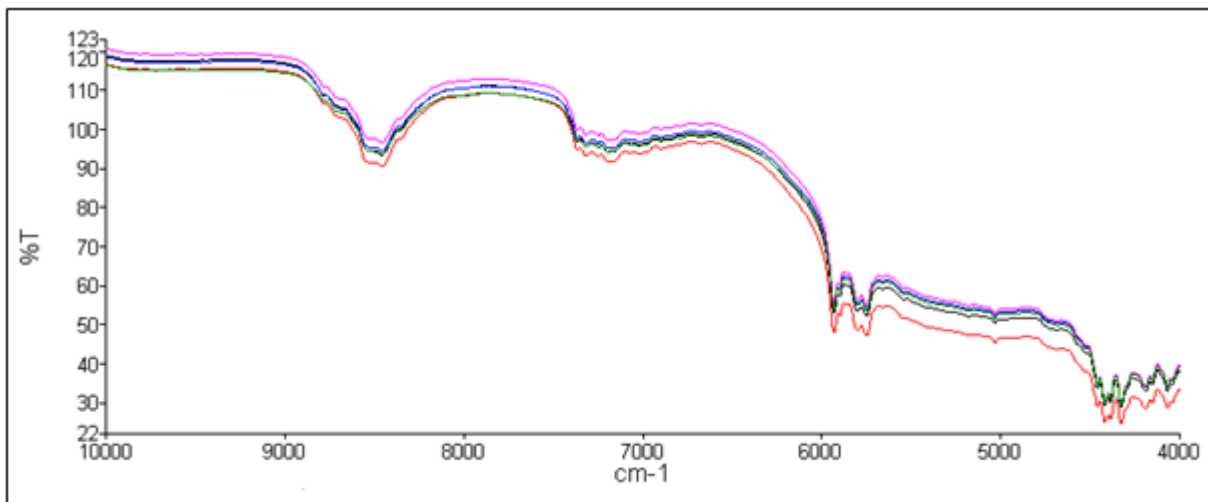


Figura 1: Varreduras da matéria-prima Captopril do mesmo fabricante

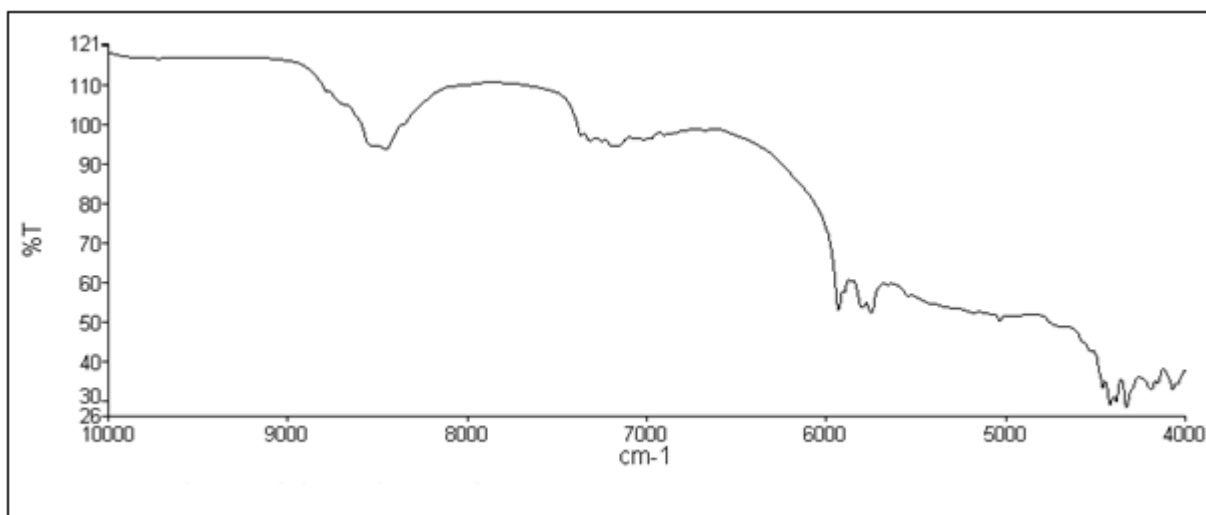


Figura 2: Espectro médio padrão das varreduras de Captopril

Verificou-se, entre as leituras de um mesmo princípio ativo, a ocorrência de diferenças de transmitância, o que era previsto, já que a força aplicada com a sonda de fibra óptica é manual, variando de amostra para amostra. Outro motivo que pode levar a estas diferenças é a compactação do pó, que altera o espaço livre entre as partículas e consequentemente o caminho do feixe de luz na matriz. O tamanho e a forma das partículas também poderiam influenciar na transmitância, porém neste caso, os princípios ativos foram padronizados de acordo com cada fabricante, o que torna as variações destes parâmetros menos ocorrentes. Um teste muito importante para avaliar a capacidade de diferenciação das substâncias é a comparação entre os padrões dos princípios ativos incluídos na biblioteca. A Figura 2 exemplifica a comparação entre alguns espectros médios padrões.

De acordo com a Figura 3, a correlação do espectro de Captopril com o de Cimetidina e Cloridrato de Metformina é de aproximadamente 12% e; com Cloridrato de Ciprofloxacino e Diclofenaco de Sódio, aproximadamente 5%. A correlação aproximada do espectro de Cimetidina com Cloridrato de Ciprofloxacino, Cloridrato de Metformina e Diclofenaco de Sódio é respectivamente, 6%, 2% e 3%. O espectro de Cloridrato de Ciprofloxacino apresentou correlação

com Cloridrato de Metformina e Diclofenaco de Sódio de aproximadamente 2%. Já a correlação aproximada entre o espectro de Cloridrato de Metformina e Diclofenaco de Sódio é de aproximadamente 4%.

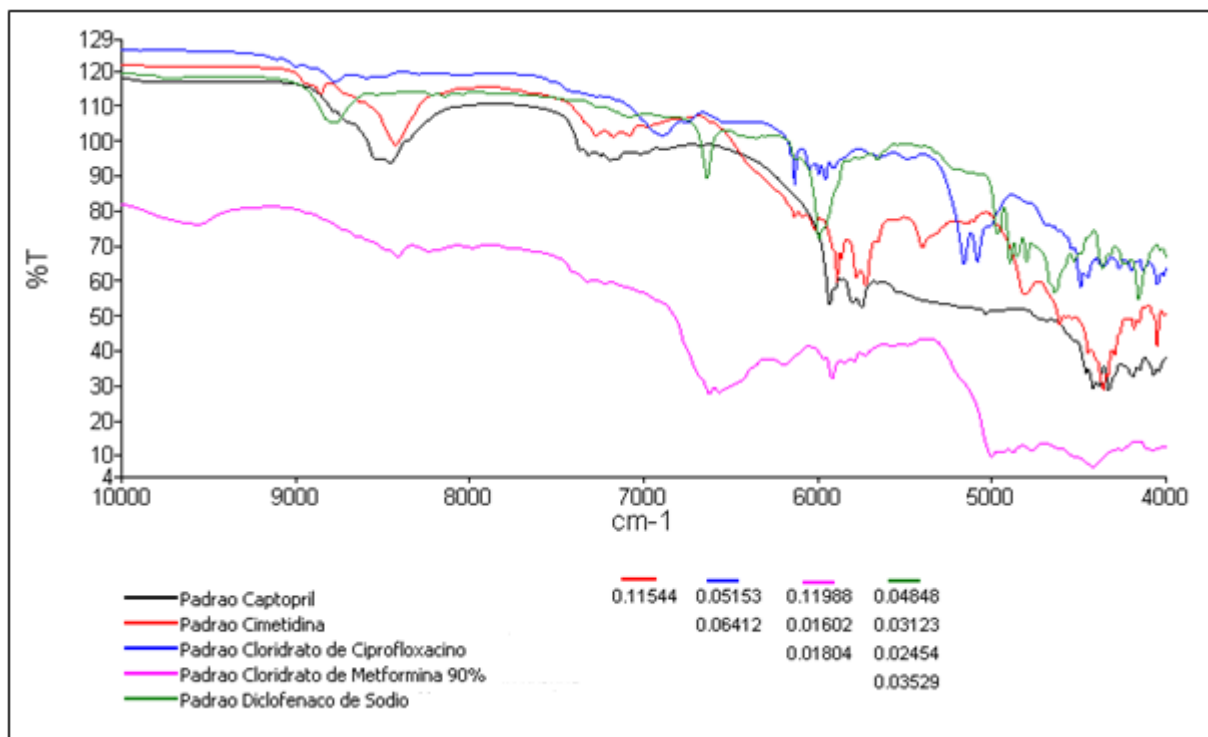


Figura 3: Resultado da comparação do espectro médio padrão de Captopril com outros espectros incluídos na biblioteca NIR

A partir destes resultados é possível afirmar que os padrões adicionados na biblioteca podem ser diferenciados, visto que apresentaram correlação muito baixa entre eles, porém, é de suma importância para a validação da biblioteca que todos os padrões possam ser discriminados, o que evita a identificação incorreta de um material e um resultado de falsa aprovação no teste de identificação. Apesar de ser possível a diferenciação entre os padrões aqui apresentados, sabe-se que a conclusão sobre a capacidade de diferenciação das matérias-primas, deve ser feita somente após a comparação entre todos os padrões, principalmente entre aqueles que possuem estruturas químicas muito semelhantes.

Ainda sobre a avaliação do desempenho da biblioteca é útil a comparação de outros lotes diferentes daqueles utilizados na construção do padrão com este, simulando uma análise na rotina. A Figura 4 apresenta a comparação entre três outros lotes do princípio ativo Captopril, do mesmo fabricante, com o padrão obtido.

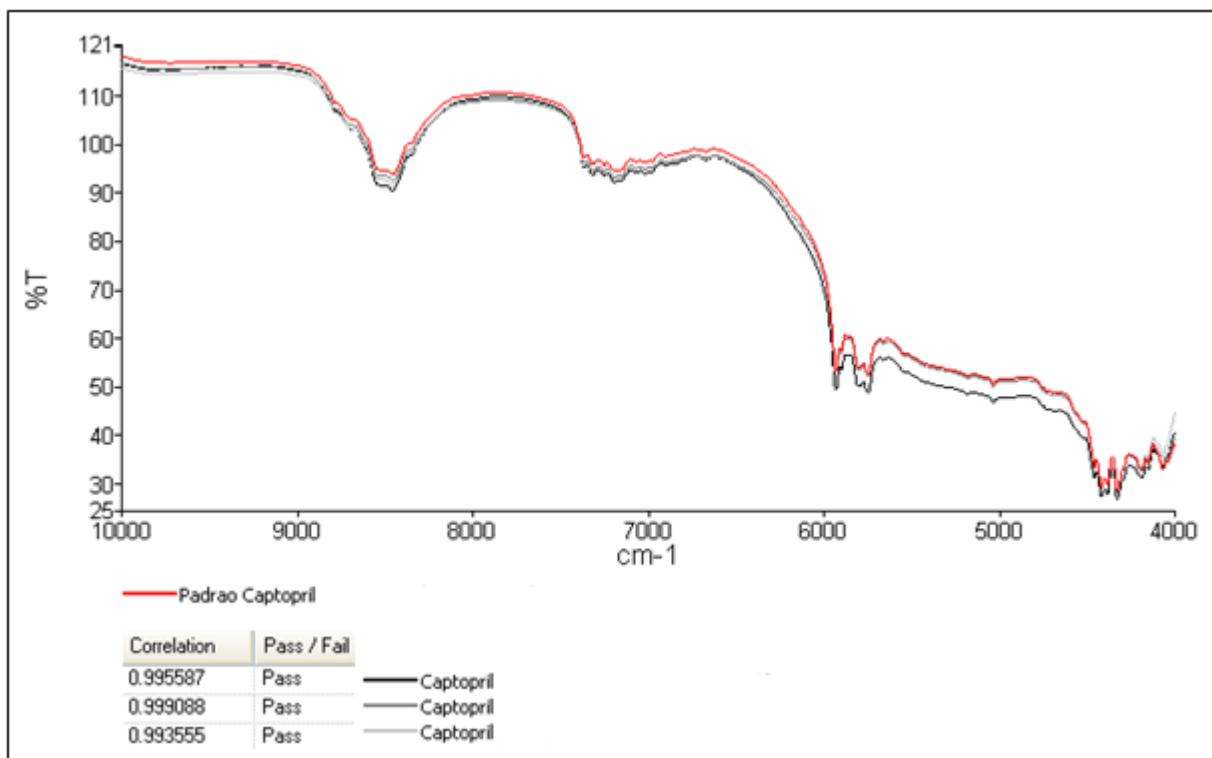


Figura 4: Resultado da análise de três lotes de Captopril

Sendo 90% a porcentagem de correlação estabelecida neste trabalho para que a matéria-prima seja considerada autêntica, todos os lotes analisados de Captopril, foram aprovados, visto que todos estes apresentaram correlação acima de 99% com o padrão incluído na biblioteca. A partir de tais resultados é possível afirmar que a biblioteca apresentou capacidade de identificar corretamente as matérias-primas previamente designadas como autênticas, com lotes diferentes daquelas utilizadas na composição do banco de dados, cuja média constitui o padrão. Para complementar a conclusão sobre esta forma de avaliação de desempenho, é necessária a análise de matérias-primas não autênticas, ou seja, que foram reprovadas em análises de CQ por estarem fora da especificação, já que um resultado que reprova estas matérias-primas também no teste de identificação em NIR, aumenta a confiabilidade da análise e é de fundamental importância para fins de validação.

Além da verificação de desempenho da biblioteca espectral de infravermelho próximo, para validá-la, é necessário definir parâmetros. Desta forma, a biblioteca espectral, requer, para fins de validação, a definição dos parâmetros especificidade e robustez. No que diz respeito à aplicabilidade da biblioteca na indústria farmacêutica, vale lembrar que as análises em NIR são mais rápidas, a limpeza da ponteira da sonda de fibra óptica é simples, não há a necessidade de *background* antes de cada leitura, já que a sonda sofre menos interferências com a presença de gás carbônico e umidade e há ainda a possibilidade de não amostrar todas as unidades de matérias-primas. No entanto, cabe a empresa decidir como irá operar a sonda de fibra óptica, visto que a identificação pode ser através do material plástico que acondiciona a matéria-prima ou direta, para a qual a sonda entra diretamente em contato com o material.

O fluxograma da Figura 5 apresenta como pode ser realizado o CQ de matérias-primas na indústria farmacêutica, com a utilização da sonda de fibra óptica.

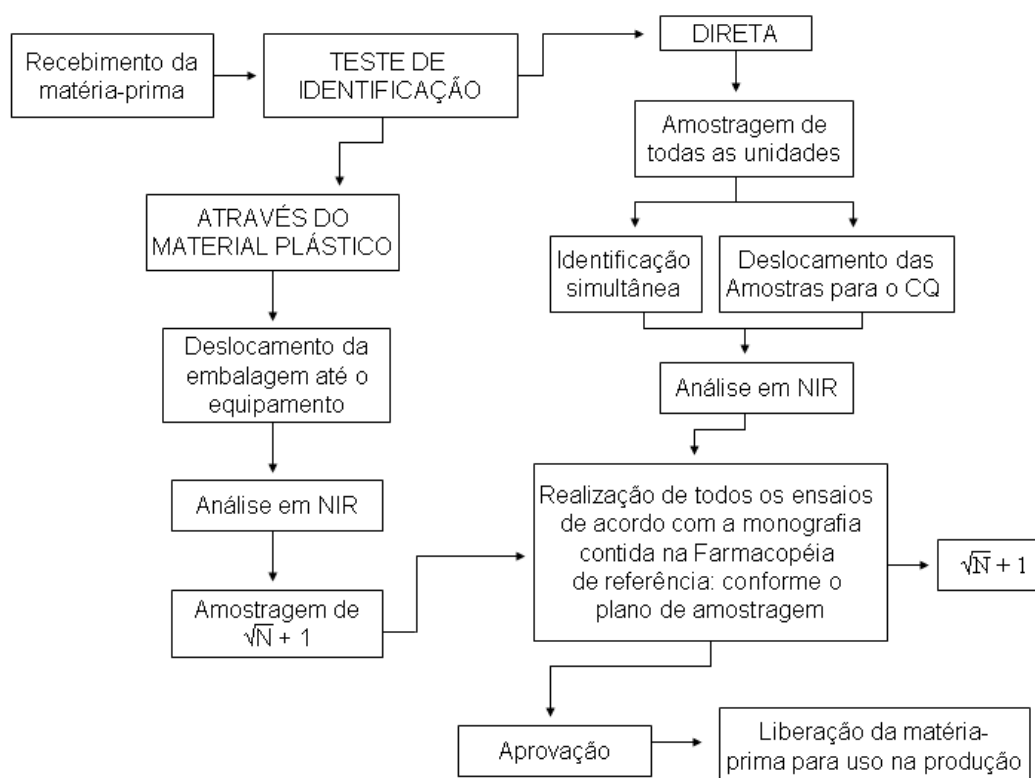


Figura 5: Fluxograma do CQ de matérias-primas na indústria farmacêutica, com a utilização da sonda de fibra óptica

A identificação através do material plástico apresentaria alguns entraves para a rotina de análises, pois o material plástico, tratando-se de um sistema polimérico, absorve radiação no infravermelho, inclusive na região do NIR. Para que se possa identificar a substância através do plástico sem que haja interferências deste, pode-se fazer o *background* no plástico, ou seja, todas as bandas relativas ao polímero não aparecerão no espectro da substância. Outra possibilidade é fazer um espectro do material plástico e após ler a matéria-prima através dele, subtrair o espectro obtido do espectro correspondente à varredura do plástico, porém seria necessário fazer varredura do plástico em cada análise devido às diferenças de composição existentes entre estes materiais. A análise através do material polimérico seria, com grande certeza, um método mais rápido por não requerer amostragem e, neste caso, não seria necessário violar a embalagem para comprovar a identidade da matéria-prima. Já caso a empresa adote a identificação direta, seria necessária a amostragem conforme os requisitos previstos na Resolução RDC nº 17, visto que não é viável a abertura da embalagem sem considerar as técnicas assépticas apropriadas.

Outra questão a ser discutida é a localização do equipamento, já que o espectrofotômetro de infravermelho necessita de área apropriada com condições estabelecidas de temperatura e umidade. Sendo assim, seria necessária uma sala diretamente acessível ao almoxarifado com condições adequadas, mesmo para a identificação através do material plástico, para a qual a embalagem deveria ser deslocada. Como alternativa, o espectrofotômetro de infravermelho poderia ser instalado na sala de amostragem de matérias-primas, onde seria possível a identificação direta, simultânea à amostragem, o que traria agilidade ao processo. Caso o equipamento seja instalado no setor de CQ, haverá o deslocamento das amostras até o mesmo e, conseqüentemente, um maior tempo para a conclusão dos testes de identificação será gasto.

Após a etapa de identificação, as matérias-primas serão submetidas a todos os ensaios da monografia contida na Farmacopéia de referência, inclusive a outros testes de identificação exigidos, garantindo a identidade e adequabilidade da mesma para o uso na fabricação de medicamentos.

CONCLUSÃO

O método de espectroscopia no infravermelho próximo, mostrou-se confiável na identificação de matérias-primas a partir da utilização da sonda de fibra óptica, que é um componente de agilidade do teste de identificação coerente às boas práticas e fabricação de medicamentos. Cabe ao usuário, um estudo a respeito da melhor forma de operação da sonda de fibra óptica na rotina de análises. As principais vantagens de sua utilização abrangem a confiabilidade dos resultados, principalmente no caso de análise através de material plástico e também a agilidade e velocidade de análise,

visto o grande número de matérias-primas que podem ser identificadas, considerando os excipientes além de princípios ativos.

Conforme apresentado neste trabalho, os espectros médios padrões obtidos apresentaram desempenho satisfatório, com elevado padrão de correlação estabelecido entre lotes amostra e padrões de referência incluídos na biblioteca interna. Entretanto, para validação do método qualitativo por espectroscopia no infravermelho próximo, ao qual se enquadra a construção da biblioteca espectral, é necessária a definição de especificidade e robustez. Visto que a agência regulatória brasileira não dispõe de guia de validação ou orientações para este método, é correto consultá-la para a utilização de outros métodos disponíveis, desenvolvidos por outros países.

REFERÊNCIAS

Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC N^o 17 de 16 de abril de 2010: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** Disponível em: <ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssp/bibliote/informe_eletronico/2010/iels.abr.10/Iels73/U_RS-MS-ANVISA-RDC-17_160410.pdf> Acesso em: 19 mar 2011.

EMA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. **Note for Guidance on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations.** London, 2003. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003331.pdf> Acesso em 23 abr 2011.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. Brasília: Anvisa, 2010.

Gennaro, AR.; Remington, JP. **Remington: a ciência e a prática da farmácia.** 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 1015-1021.

Mendham, J. *et al.* **Vogel: análise química quantitativa.** 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002, p. 386-399.

PASG, Pharmaceutical Analytical Sciences Group. **Guidelines for the Development and Validation of Near Infrared Spectroscopic Methods.** 2001, 39p. Disponível em: < www.pasg.org.uk/NIRmay01.pdf> Acesso em: 14 abr 2011.

Pasquini, C. **Near Infrared Spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications.** *J. Braz. Chem. Soc.* [online]. 2003, vol.14, n.2, pp. 198-219. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532003000200006 > Acesso em 04 abr 2011.

Reich, G. **Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications.** *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 2005, p. 1109–1143. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X05000578> Acesso em 04 abr 2011.

Rufino, JL. **Desenvolvimento de Metodologias Analíticas para Controle de Qualidade de Fármacos, Utilizando-se Técnicas espectroscópicas (NIR e MID) e Processos de Calibração Multivariada (PSL).** Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2004. Disponível em:

<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/1604/disserta%E7%E3ofinalcor3.pdf;jsessionid=14191BAB0ACA8BE07AE400737579C74A?sequence=1>

Acesso em 24 mar 2011.

Solomons, TW Graham, F; Craig B. **Química orgânica.** 9.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009, p. 71-81.

Souza, Jorcen Simon; Ferrão, Marco Flôres. **Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: Dosagem por regressão multivariada.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol. 42, n. 3, 2006, p. 437-445. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n3/a13v42n3.pdf> Acesso em: 01 abr 2011.

Valderrama, Patrícia. **Avaliação de Figuras de Mérito em Calibração Multivariada na Determinação de Parâmetros de Controle de Qualidade em Indústria Alcooleira por Espectroscopia no Infravermelho Próximo.** Campinas: UNICAMP, 2005. Disponível em:

<http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/vtIs000374055.pdf> Acesso em: 29 mar 2011.