

ESPECTROSCOPIA RAMAN PARA ANÁLISE QUALITATIVA DE MEDICAMENTOS DENTRO E FORA DO BLISTER

Tatiana Regina de Oliveira Heinzelmann^{1,2}; Maycon Crispim de Oliveira Carvalho^{1,2}; Letícia Cristine de Siqueira Santos¹; Leandro de Lima Azevedo^{1,2}; Carlos José de Lima^{1,2}; Adriana Barrinha Fernandes^{1,2} (Dra.); Landulfo Silveira Jr.^{1,2} (Dr.)

¹Universidade Anhembi Morumbi

²Centro de Inovação, Tecnologia e Educação (CITÉ)

RESUMO

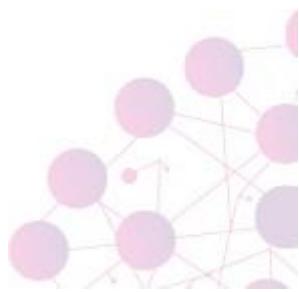
A espectroscopia Raman tem demonstrado potencial significativo para análise em tempo real na produção de medicamentos, devido à sua especificidade molecular e rápida aquisição de dados. Este estudo teve como objetivo avaliar a espectroscopia Raman como método de controle de qualidade para detecção o princípio ativo em comprimidos de 500 mg de metformina, analisando os comprimidos tanto dentro quanto fora da embalagem original. Espectros Raman foram obtidos utilizando um espetrômetro dispersivo (830 nm e 300 mW de excitação), acoplado a uma sonda de fibra óptica. Quatro espectros de cada comprimido foram registrados em triplicata, com tempo de integração de 30 segundos. As análises dos espectros médios permitiu identificar com sucesso o princípio ativo em todos os medicamentos analisados. Todos os espectros Raman apresentaram picos característicos da metformina, de acordo com as dados descritos na literatura.

PALAVRAS-CHAVE: Espectroscopia Raman, controle de qualidade, metformina

INTRODUÇÃO

A produção farmacêutica envolve a extração e síntese do princípio ativo a partir de suas fontes, seguida por sua transformação em diversas formas farmacêuticas (KANDPAL et al 2015). No caso dos comprimidos, a utilização de técnicas analíticas que garantam uma caracterização precisa e eficiente é fundamental para assegurar a qualidade durante o processo de fabricação. A detecção rápida de desvios de qualidade permite ajustes imediatos, otimizando os parâmetros de produção e garantindo a qualidade do produto final (FDA, 2004; FDA, 2007).

Técnicas espectroscópicas não invasivas desempenham papel crucial na melhoria tanto dos



produtos quanto dos processos farmacêuticos (KANDPAL et al 2015). A espectroscopia Raman, desenvolvida por C. V. Raman em 1928, baseia-se na dispersão inelástica da luz quando esta interage com a matéria, fornecendo informações sobre a energia vibracional das ligações químicas (ALULA et al, 2018; LONG. 1988). Esse método permite a análise molecular de uma amostra de forma rápida, não destrutiva e sem a necessidade de preparação prévia, sendo capaz de identificar e quantificar tanto o princípio ativo quanto os excipientes de um medicamento (ALULA et al, 2018).

Neste estudo, comprimidos de metformina foram escolhidos como modelo. A metformina, também chamada N, N-dimetiguanidina ($C_4H_{11}N_5$), é amplamente utilizada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, atuando na redução da produção e absorção de glicose. Este fármaco é considerado essencial, sendo o único medicamento oral aprovado para o tratamento de diabetes em crianças (KHOKHAR et al, 2107; ARAFAT et al, 2023).

Este estudo teve como objetivo utilizar a espectroscopia Raman como método de controle de qualidade, visando detectar e avaliar diretamente a presença da metformina em duas formulações comerciais (referência e genérica), analisando os comprimidos tanto dentro quanto fora da embalagem original.

MÉTODO

Para este estudo, foram adquiridas duas amostras comerciais de comprimidos de metformina 500 mg, sendo uma de referência e outra genérica. Os comprimidos foram analisados tanto dentro quanto fora de sua embalagem original (blister).

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Espectroscopia do Centro de Inovação em Tecnologia e Educação (CITÉ), localizado no Parque de Inovação Tecnológica São José dos Campos (PIT). As análises foram conduzidas com um espectrômetro Raman dispersivo (Dimension P1, Lambda Solutions Inc., MA, EUA), equipado com um laser de diodo (830 nm, 300 mW de excitação). O sistema inclui um espectrógrafo de imagem e uma câmara CCD, permitindo a geração de espectros Raman de alta resolução na faixa de 400 a 1800 cm^{-1} . A aquisição de espectros foi feita usando uma sonda de fibra óptica acoplada ao espectrógrafo.

Para cada medicamento (referência e genérico), três comprimidos foram analisados, tanto dentro quanto fora do blister. De cada comprimido, foram adquiridos quatro espectros de Raman, com tempo de exposição de 30 segundo por espectro. Os dados obtidos foram processados e

normalizados pela área sob a curva, e, em seguida, o espectro médio foi calculado para cada amostra.

Foi realizada uma análise comparativa das bandas de Raman entre as formulações, com o objetivos de avaliar as similaridades espectrais em relação ao espectro padrão da metformina documentado na literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Comparando os espectros do medicamento de referência e do genérico, foi possível identificar os picos característicos da metformina em todas as fórmulações, tanto dentro quanto fora do blíster, conforme demonstrado na Figura 1.

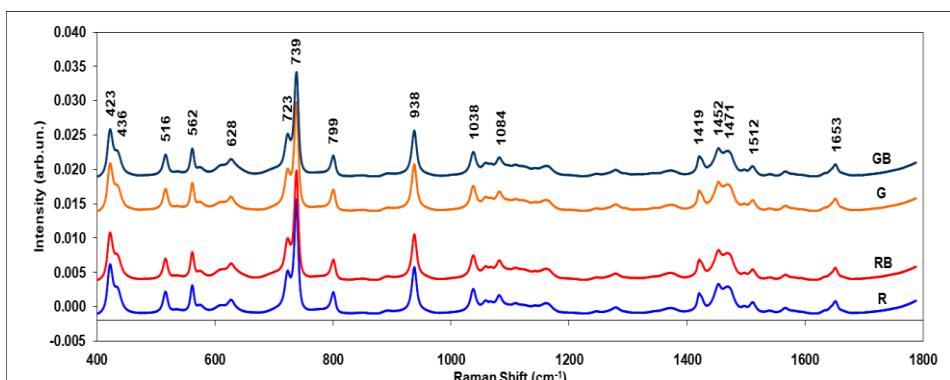


Fig.1- Espectros Raman médios de comprimidos de metformina 500 mg. (R) Medicamento referência fora do blister, (RB) Medicamento referência dentro do blister, (G) Genérico fora do blister, (GB) Genérico dentro do blister.

Além disso, observou-se que o espectro do medicamento genérico era muito semelhante ao do medicamento de referência, sugerindo que o genérico está em conformidade com a legislação que regulamenta medicamentos dessa categoria (BRASIL, 1999).

Nos últimos anos, a espectroscopia Raman tem sido amplamente implementada na investigação farmacêutica. Diversas farmacopeias ao redor do mundo destacam suas vantagens, permitindo que medidas sejam realizadas em modo off-line, on-line, on-line e in-line (SILGE, et al. 2022; COIC, et al. 2020).

Dados estatísticos da Web of Science mostram que o número de artigos publicados contendo as palavras-chave "Raman" e "medicamentos" triplicou entre 2010 e 2018, evidenciando o

crescente interesse no uso dessa tecnologia para monitoramento farmacêutico (FROSCH, KNEBL, FROSCH 2020).

Estudos também demonstram a ampla utilização dessa técnica. Bório et al. (2016) utilizaram a espectroscopia Raman para avaliar a fotoestabilidade e fotogradação de repelentes de insetos comercialmente disponíveis, observando que os excipientes presentes nas formulações podem influenciar a fotoestabilidade do princípio ativo. Heinzelmann et al. (2024) realizaram uma análise qualitativa com essa técnica para comparar medicamentos de referência, genéricos e similares disponíveis comercialmente.

Além de sua aplicação em formulações, a espectroscopia Raman tem se mostrado eficiente na análise de embalagens de medicamentos para fins de autenticação, uma vez que a falsificação de produtos farmacêuticos tem crescido rapidamente (DÈGARDIN, et al. 2019). Ciza et al. (2019) demonstraram essa técnica como uma ferramenta interessante na identificação de medicamentos falsificados, pois permite uma interpretação visual da presença ou ausência do princípio ativo.

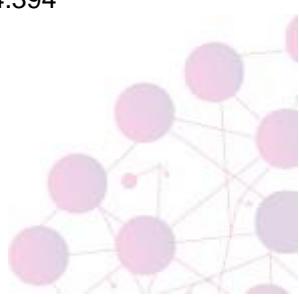
Com os avanços tecnológicos contínuos, a espectroscopia Raman torna-se cada vez mais sensível na determinação da composição molecular de materiais analisados. Além disso, oferece um conjunto de ferramentas analíticas essenciais para garantir a qualidade dos medicamentos, contribuindo diretamente para sua segurança e eficácia.

CONCLUSÕES

De acordo com este estudo, a espectroscopia Raman foi capaz de identificar o ingrediente farmacêutico ativo tanto dentro como fora do blister, com espectros que apresentam picos característicos da metformina descritos na literatura. Essa similaridade entre os espectros Raman demonstra que a técnica pode ser utilizada para análise qualitativa de medicamentos sem removê-los da sua embalagem original, preservando sua integridade e minimizando os riscos de contaminação. Essa abordagem não invasiva é ideal para aplicações em controle de qualidade e inspeção.

REFERÊNCIAS

Kandpal LM, Park E, Tewari J et al. (2015) Spectroscopic techniques for nondestructive quality inspection of pharmaceutical products: A review. *J of Biosyst Eng.* 40(4):394–408. DOI 10.5307/JBE.2015.40.4.394



FDA (2004) Guidance for Industry: PAT — A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. pp 1–16

FDA (2007) Pharmaceutical quality for the 21st century. A risk-based approach progress report

Alula MT, Mengesha ZT, Mwenesongole E (2018) Advances in surface-enhanced Raman spectroscopy for analysis of pharmaceuticals: A review. *Vib Spectrosc* 98:50–63 DOI 10.1016/j.vibspec.2018.06.013

Long DA (1988) Early history of the Raman effect. *Int Rev Phys Chem* 7(4):317–49 DOI 10.1080/01442358809353216

Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL et al. (2017) Metformin use in children and adolescents with prediabetes. *Pediatr Clin North Am* 64(6):1341–53 DOI 10.1016/j.pcl.2017.08.010

Arafat M, Sakkal M, Yuvaraju P et al. (2023) Effect of excipients on the quality of drug formulation and immediate release of generic metformin HCl tablets. *Pharmaceuticals* 16(4):539 DOI 10.3390/ph16040539

Brasil. Lei No 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

Silge A, Weber K, Cialla-May D et al. (2022) Trends in pharmaceutical analysis and quality control by modern Raman spectroscopic techniques. *Trends Anal Chem* 2022 153:116623 DOI 10.1016/j.trac.2022.116623

Coic L, Sacré PY, Dispas A et al. (2020) Evaluation of the analytical performances of two Raman handheld spectrophotometers for pharmaceutical solid dosage form quantitation. *Talanta* 214:120888 DOI 10.1016/j.talanta.2020.120888

Frosch T, Knebl A, Frosch T (2020) Recent advances in nano-photonic techniques for pharmaceutical drug monitoring with emphasis on Raman spectroscopy. *Nanophotonics* 9(1):19–37 DOI 10.1515/nanoph-2019-0401

Bório VG, Fernandes AU, Silveira L (2016) Characterization of an ultraviolet irradiation chamber to monitor molecular photo-degradation by Raman spectroscopy. *Instrum Sci Technol* 44(2):189–98 DOI 10.1080/10739149.2015.1081936

Heinzelmann TRO, Lima CJ, Carvalho HC et al. (2024) Qualitative analysis of different formulations of losartan potassium using Raman spectroscopy. *IFMBE Proc.* 101 IX Latin American Congress on Biomed Eng and XXVIII Brazilian Congress on Biomed Eng 101:285–93 DOI 10.1007/978-3-031-49410-9_29

Ciza PH, Sacré PY, Waffo C et al. (2019) Comparing the qualitative performances of handheld NIR and Raman spectrophotometers for the detection of falsified pharmaceutical products. *Talanta* 202:469–78 DOI 10.1016/j.talanta.2019.04.049

Dégardin K, Jamet M, Guillemain A et al. Authentication of pharmaceutical vials. *Talanta* 198:487–500 DOI 10.1016/j.talanta.2019.01.121

FOMENTO

Tatiana Regina de Oliveira Heinzelmann, Maycon Crispim de Oliveira Carvalho e Leandro de Lima Azevedo agradecem a Coordenação para o Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES, Brasil) - Código Financeiro 001.

Letícia Cristine Siqueira dos Santos agradece a o Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico Tecnológico (CNPq).

Adriana Barrinha Fernandes agradece o Conselho Nacional para Ciência e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) pela bolsa de produtividade - Processo No. 310708 /2021-4.

Landulfo Silveira Jr. agradece ao Conselho Nacional de Ciência e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) pela bolsa de produtividade - Processo No. 314167/2021-8.

Os autores agradecem ao Instituto Ânima e a Universidade Anhembi Morumbi

