

Determinação de Dipirona em Formulação Farmacêutica por Espectroscopia no Infravermelho Próximo e Calibração Multivariada

Marcus H. Ferreira¹ (PQ), Jorge Fernando F. Gomes¹ (TC), Marcelo M. Sena^{2*} (PQ), marcsen@ueg.br

¹IQUEGO – Indústria Química do Estado de Goiás SA, Av. Anhanguera 9827, St. Ipiranga, Goiânia/GO, 74450-010

²UnUCET, Universidade Estadual de Goiás (UEG), BR 153, Km 98, Anápolis/GO, 75001-970

Palavras Chave: Fármacos, NIR, transfectância, metamizol, PLS, quimiometria.

Introdução

Desde a sua introdução no mercado mundial, há mais de 100 anos, a dipirona sódica (DIP) é amplamente utilizada devido à sua ação analgésica e antipirética. Também conhecida como metamizol, a DIP tem sido alvo de muita polêmica, sendo inclusive proibida em alguns países, como nos EUA, em virtude do seu suposto papel em deprimir a medula óssea, podendo causar anemia plasmática e agranulocitose¹. As Farmacopéias Brasileira² e Européia³ indicam a titulação iodimétrica para a determinação de DIP. Entretanto, este método é limitado em relação ao tempo de análise e à precisão, necessitando ainda que a solução seja resfriada a 10 °C para evitar a perda de I₂ por volatilização.

Os métodos analíticos baseados em espectroscopia na região do infravermelho próximo (NIR, *near infrared*) possuem como características o fato de serem rápidos, não destrutivos e de aplicação quase universal, demandando um mínimo de pré-tratamento da amostra. Como a natureza desta região espectral é complexa e raramente permite determinações univariadas, a combinação de NIR com métodos quimiométricos de calibração multivariada vem ganhando contínuo impulso nos últimos anos. Uma alternativa conveniente para medidas de líquidos no NIR é a transfectância, obtida com sondas de reflexão, onde a radiação interage com a amostra e é em seguida refletida por um espelho, passando novamente pela amostra e voltando ao detector através de outras fibras óticas. O objetivo deste trabalho é propor um novo método para a determinação de DIP em uma formulação farmacêutica baseado em medidas de transfectância no NIR e no método dos mínimos quadrados parciais (PLS, *partial least squares*).

Resultados e Discussão

A formulação farmacêutica analisada (solução oral) apresenta a seguinte composição por mL: 500 mg de DIP, 0,1 mg de EDTA, 0,1 mg de metabissulfito de sódio, 100 mg de sorbitol 70% e 1mL de água deionizada. Foram preparadas 27 amostras com essa composição e com o teor de DIP variando entre 95 e 105 %. Foi usado um espectrofotômetro FOSS NIR

Systems, modelo SmartProbe Analyzer 4500, equipado com cabo de fibra ótica de dois metros e pistola (sonda) com acessório de transfectância. Os espectros (Figura 1) foram obtidos através do programa Vision 3.3.0.0 (FOSS), na faixa de 1100 a 2500 nm (passo 2 nm), com um caminho ótico de 2 mm e 32 varreduras. Os dados foram tratados no programa MATLAB, v. 6.1, usando o pacote PLS Toolbox, v. 2.0.

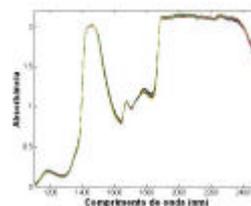


Figura 1. Espectros NIR de 27 amostras de DIP.

Vinte amostras foram usadas para construir o conjunto de calibração e sete amostras para o conjunto de validação. O melhor modelo PLS foi obtido usando a faixa de 1100 a 1884 nm (393 pontos), usando apenas os dados centrados na média como pré-tratamento (foram testadas primeira e segunda derivadas). O modelo PLS foi construído com 5 variáveis latentes, explicando 99,9% da variância, tanto no bloco X quanto no bloco Y. Os valores de raiz quadrada do erros médios de calibração e de previsão foram 0,02 e 0,03 %, respectivamente. O valor do coeficiente de correlação para a reta dos valores de referência versus valores estimados pelo modelo PLS foi 0,99998. O método foi empregado na determinação de amostras de três lotes de produtos acabados, as quais foram analisadas pelo método de referência (titulação iodimétrica)², em triplicatas. Um teste t com 4 graus de liberdade e 95% de confiança demonstrou não existirem diferenças significativas entre os resultados.

Conclusões

O método proposto, além de ser não destrutivo e envolver uma manipulação muito menor da amostra, teve como principal vantagem a maior rapidez em relação ao método de referência (em torno de 40 s contra 40 min para cada amostra).

¹ Danieli, P.; Leal, B. M.; *Rev. Bras. Farm.* **2003**, *84*, 17.

² Farmacopéia Brasileira, 4^a ed., Ateneu, São Paulo, 2002.

³ European Pharmacopeia, 5th ed., 2006.