

# Método rápido para obtenção do mapa de distribuição de princípio ativo em medicamento utilizando espectroscopia de imagem e CLS

Guilherme Post Sabin<sup>1</sup> (PG)\*, Ronei Jesus Poppi<sup>1</sup> (PQ)

guisabin@iqm.unicamp.br

<sup>1</sup> Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, UNICAMP. C. P. 6154, CEP13083-970, Campinas-SP.

Palavras Chave: CLS, NIR-CI.

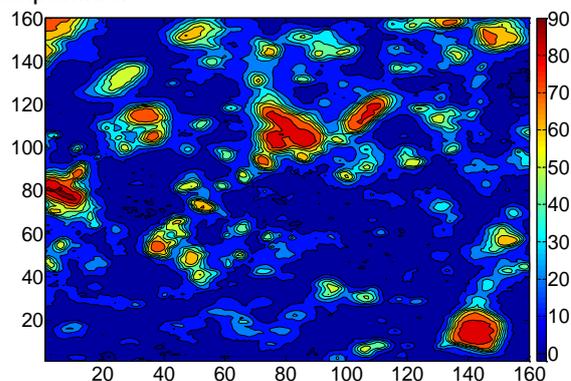
## Introdução

A imagem química com espectroscopia de infravermelho próximo (NIR-CI) é uma ferramenta poderosa no fornecimento de grande quantidade de informações sobre amostras de medicamentos.<sup>1</sup> Assim, a possibilidade de aumentar o entendimento sobre a qualidade de produtos e processos está em linha com a iniciativa PAT (Process Analytical Technology), fazendo com que NIR-CI tenha recebido atenção do FDA (Food and Drug Administration),<sup>2</sup> no que diz respeito a aplicações farmacêuticas.<sup>2</sup> A principal vantagem do NIR é a possibilidade de se trabalhar com reflectância difusa diretamente da superfície do comprimido de forma não destrutiva.<sup>3</sup> Embora a espectroscopia por reflectância NIR seja uma técnica rápida, a NIR-CI pode se tornar inviável em função do tempo de aquisição dos dados.<sup>4</sup> Neste sentido, a otimização das variáveis analíticas como: número de varreduras, resolução espectral e tamanho do pixel, foram avaliadas visando redução do tempo de obtenção de imagens. O objetivo deste trabalho é mostrar a possibilidade de se obter um método rápido para estudo de perfil de distribuição da carbamazepina.

## Resultados e Discussão

Neste estudo, foram preparados 51 comprimidos variando a composição (entre 0 e 90% m/m) de cada um dos seguintes compostos: carbamazepina, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estereato de magnésio e polividona. Após a homogeneização da mistura sólida em vortex (2 min.), as formulações foram prensadas (4 ton. por 10s) para obtenção dos comprimidos. As aquisições de imagens foram realizadas com um equipamento Spotlight 400N FT-NIR Imaging (PerkinElmer) utilizando 2 varreduras por pixel e 16 cm<sup>-1</sup> de resolução. Dados tridimensionais (160x160 pixels e 239 λ) foram obtidos diretamente da superfície dos comprimidos, cobrindo uma área de 8 x 8 mm e tamanho de pixel igual a 50 μm. Cada comprimido foi analisado em ambos os lados com o objetivo de melhorar o ajuste do modelo. O software Matlab 7.5 foi utilizado para o tratamento de dados. O arranjo cúbico foi desdobrados em matrizes com 25,6 mil pixels por 239 comprimentos de onda (faixa: 7800 - 4000cm<sup>-1</sup>). Espectros de reflectância foram convertidos em absorbância e pré-processados. Os espectros

médios de cada imagem foram utilizados para construção do modelo por CLS. O modelo validado apresentou ajuste acumulado de 99,45% da variância dos dados e RMSEP igual a 1,19% para carbamazepina. Este modelo foi utilizado na previsão das concentrações por pixel. As imagens foram reconstruídas baseadas nos perfis de concentração de carbamazepina nas superfícies dos comprimidos. A Figura 1 mostra a imagem química da distribuição de carbamazepina na superfície do comprimido.



**Figura 1.** Mapa de concentração de carbamazepina. Com este método, é possível adquirir imagens de 64mm<sup>2</sup> em apenas 13,6 minutos. O resultado acima foi confirmado por outro modelo baseado em Regressão Linear Múltipla (MLR) apresentando coeficiente de correlação 0,985 entre as imagens.

## Conclusões

Neste estudo, foi demonstrado a possibilidade do desenvolvimento de método rápido e confiável para obtenção dos mapas de distribuição de carbamazepina em comprimidos. Os resultados sugerem que os modelos de calibração devem ser adquiridos em grandes áreas superficiais. Assim, para que o tempo de aquisição seja viável, o número de varreduras, tamanho de pixel e resolução espectral deve ser otimizado. Em função do baixo número de varreduras, torna-se importante a verificação da similaridade entre imagens gerados por modelos independentes.

## Agradecimentos

Capex e FAPESP (2006/07309-3).

<sup>1</sup> Amigo, J. M.; et al. Trends Anal. Chem. **2008**, 27, 696.

<sup>2</sup> Ravn, C.; et al. J. Pharm. Biomed. Anal. **2008**, 48, 554.

<sup>3</sup> Lopes, M. B.; et al. Anal. Chim. Acta **2009**, 641, 46.

<sup>4</sup> Gendrin, C.; et al. J. Pharm. Biomed. Anal. **2008**, 48, 533.