

# Microespectroscopia no infravermelho próximo: uma poderosa ferramenta para análise de polimórficos na indústria farmacêutica

Werickson F. de Carvalho Rocha<sup>1</sup> (PG)\*, Guilherme P. Sabin<sup>1</sup> (PG), Ronei J. Poppi<sup>1</sup> (PQ)

wrocha@iqm.unicamp.br

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

Palavras Chave: PLS, NIR-CI, polimorfismo.

## Introdução

Na indústria farmacêutica a forma polimórfica do princípio ativo é muito relevante, pois afeta a vida de prateleira, a solubilidade, a potencialidade, a dissolução e a biodisponibilidade. Assim, muitos esforços estão sendo empregados pelas entidades reguladoras para controle do polimorfismo.<sup>1</sup> Neste trabalho, foi utilizado o método quimiométrico PLS-1 para a análise de imagens químicas na região do infravermelho próximo (NIR-CI) de formulações farmacêuticas. Este estudo teve como objetivo, obter mapas de distribuição das formas polimórficas 1 e 2 do medicamento Piroxicam, utilizando quantificação por pixel de imagem.

## Resultados e Discussão

A forma polimórfica 2 do fármaco Piroxicam foi preparada à partir da dissolução da forma 1 em etanol puro seguida de evaporação a temperatura ambiente, sendo os resultados confirmados por difratometria de raio-X e microscopia eletrônica de varredura.<sup>2</sup> Para o estudo proposto, 55 comprimidos contendo as duas formas polimórficas nos excipientes (lactose, NaHCO<sub>3</sub>, talco, amido, estearato de magnésio) foram feitos. A aquisição das imagens foi realizada utilizando um FT-NIR Imaging da PerkinElmer. Para cada comprimido, um cubo de dados foi obtido (100 x 100 pixels e 239 comprimentos de onda) e desdobrado em matrizes, reduzindo assim, uma dimensão espacial. O primeiro passo para o desenvolvimento do modelo foi dividir as amostras em um conjunto de calibração (30 amostras) e um conjunto de validação (25 amostras). Assim, os modelos PLS-1 foram construídos para a quantificação das duas formas polimórficas de Piroxicam. Para isso, foi utilizada a média dos espectros das imagens obtidas. A tabela 1 mostra os resultados para a quantificação das formas polimórficas 1 e 2. Os resultados obtidos mostram que foi possível quantificar as diferentes formas polimórficas com erros menores que 3,80%.

Tabela 1 - Resultados dos modelos PLS-1

	RMSEC (%(m/m))	RMSEP (%(m/m))
Forma 1	3,25	3,72
Forma 2	2,92	3,66

Após essa etapa, foi realizado o estudo da distribuição das formas polimórficas contidas nas formulações farmacêuticas através da reconstrução de imagens utilizando os modelos PLS-1. A Figura 1 mostra a reconstrução das imagens para as formas polimórficas em um comprimido inteiro. No detalhe é possível observar o formato amorfo e agulha (esquerda e direita respectivamente) das formas polimórficas 1 e 2, respectivamente, do medicamento estudado. Na Figura 2, estão as formas 1 e 2 através de microscopia eletrônica de varredura (MEV).

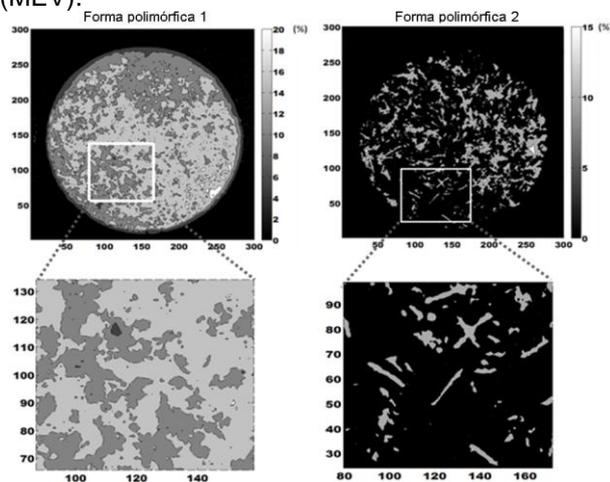


Figura 1. Mapa de distribuição dos polimorfos.

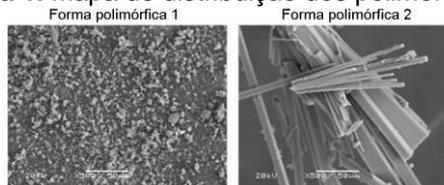


Figura 2. Imagem por MEV das formas 1 e 2.

## Conclusões

Um novo método para estudar a distribuição das diferentes formas polimórficas do medicamento Piroxicam foi apresentado. Foi possível quantificar as formas polimórficas 1 e 2 por pixel da imagem obtida com uma excelente exatidão. Os resultados sugerem a possibilidade de aplicação em controle de qualidade na indústria farmacêutica.

## Agradecimentos

Capes, CNPq e FAPESP (2006/07309-3).

<sup>1</sup> Haleblan, J. K.; et al. J. Pharm. Sci. **1969**, 58, 911.

<sup>2</sup> Vrečer, F. et al. Int. J. Pharm. **2003**, 253, 3.