

Análise Quantitativa de Polimorfos de Fexofenadina em Amostras de Matéria-prima por Espectroscopia Raman.

Ariadne M. Brondi¹ (PG), Jerusa S. Garcia¹ (PQ), Ronei J. Poppi² (PQ) e Marcello G. Trevisan¹ (PQ)*. trevisan@unifal-mg.edu.br

¹Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas, MG.

²Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP.

Palavras Chave: Polimorfismo, PLS, Raman.

Introdução

O cloridrato de fexofenadina (FEX) é um anti-histamínico, que apresenta atividade anti-inflamatória, utilizado no tratamento de manifestações alérgicas¹. Dentre os polimorfos descritos na literatura, os mais frequentemente encontrados são as formas anidras, I e III, e os hidratos, II e IV¹. A transformação polimórfica parcial ou total de um API-Active Pharmaceutical Ingredient pode resultar em mudanças nas características físico-químicas, como estabilidade e solubilidade, comprometendo seriamente a eficácia do medicamento². Embora a difração de raio-X e técnicas térmicas como DSC-Differential Scanning Calorimetry ou TGA-Thermal Gravimetric Analysis sejam referência na caracterização de formas sólidas anidras e hidratadas, o emprego de espectroscopia Raman permite ganhos de rapidez, portabilidade, robustez e baixo custo, além de possibilitar a determinação simultânea de vários componentes da formulação². No presente trabalho, busca-se realizar a determinação simultânea dos polimorfos I e II de cloridrato de FEX, identificando possíveis contaminações provenientes da hidratação e cristalização da forma I na forma II, utilizando-se espectroscopia Raman e PLS.

Resultados e Discussão

As formas I (anidra) e II (hidrato) foram cristalizadas e confirmadas por difratometria de raios-x, conforme Fig. 1. Misturas binárias das duas formas foram preparadas em proporções diferentes (m/m), cuidadosamente homogeneizadas e analisadas em triplicata por espectroscopia dispersiva Raman (*RamanStation 400F*–Perkin Elmer) através de um acessório para sólidos.

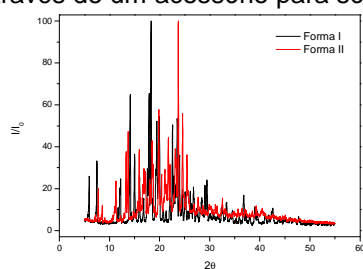


Figura 1. Difratograma obtido das formas I e II de cloridrato de fexofenadina.

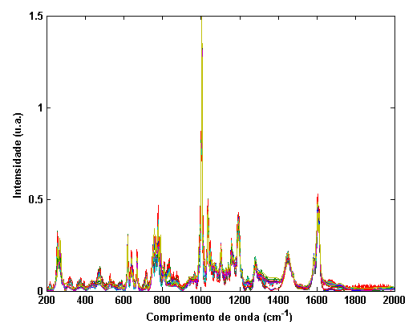


Figura 2. Espectros Raman obtidos das misturas binárias.

Os espectros foram obtidos na faixa de 300 a 2000 cm^{-1} (Fig. 2) e importados para Matlab (versão 7.0). Utilizando-se o PLS toolbox 5.8 (Eigenvector Co.), dois modelos PLS foram obtidos, utilizando-se 3 variáveis latentes, tendo como pré-processamento alisamento espectral, correção de linha base e normalização das intensidades obtidas. O modelo foi construído com 8 amostras, com validação interna por 'leave-one-out' e validação externa com 2 amostras. Os erros percentuais foram calculados por RMSEP, obtendo-se valores inferiores a 5%. O gráfico de amostras previstas pela concentração real apresentou linearidade, com distribuição adequada das amostras ao longo da reta de correlação, de modo que a metodologia pode ser utilizada na identificação de contaminações da forma I de FEX (anidra) pela forma II (hidrato), podendo ser utilizada no controle de qualidade em farmoquímicas ou em locais de armazenamento.

Conclusões

Através dos resultados obtidos, foi possível quantificar simultaneamente a presença das formas I e II de FEX em misturas sintéticas de matéria-prima (pó), com baixos valores de erro percentual, podendo ser utilizada por empresas e agências governamentais em inspeções de campo.

Agradecimentos

FAPEMIG e Capes.

¹ Patente européia EP2105134, 2009.

² Kachrimanis, K.; Braun, D.E.; Griesser, U.J.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007, 43, 407-412.