

Avaliação da calibração multivariada vs. univariada na quantificação direta de carbamazepina em comprimidos por espectroscopia Raman.

Daniela Rossetto(IC)¹, Renato Lajarim Carneiro(PQ)^{2*}. renato.lajarim@ufscar.br

¹Dept. de Engenharia Química e ²Dept. de Química - Universidade Federal de São Carlos. São Carlos - SP - Brasil

Palavras Chave: Carbamazepina, Raman, PLS

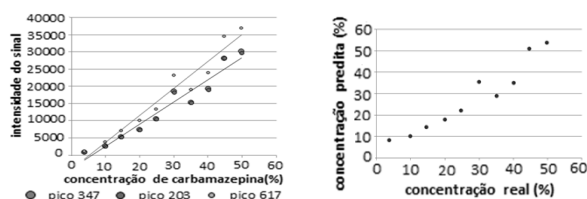
Introdução

Na análise de fármacos, a cromatografia líquida de alta eficiência é utilizada para quantificação da grande maioria de princípios ativos, sendo uma técnica bastante confiável, porém com elevado custo¹. Entre as alternativas disponíveis à utilização da cromatografia, está a espectroscopia Raman. Tal técnica é não-destrutiva, mais barata e rápida que a cromatografia convencional², porém ainda não apresenta a mesma confiabilidade. Neste trabalho, utilizou-se a espectroscopia Raman para quantificação de Carbamazepina (CBZ) em comprimidos, na presença de excipientes. Foram utilizadas três técnicas de calibração: univariada, univariada com padrão interno e multivariada por quadrados mínimos parciais (PLS)³.

Resultados e Discussão

Foram preparados 10 comprimidos utilizando os excipientes estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, e croscarmelose sódica (excipientes do genérico EMS 200 mg). A proporção entre os excipientes foi mantida aproximadamente constante, variando a concentração de CBZ, entre 5 a 50%. Foram obtidos 15 espectros de diferentes pontos dos comprimidos, buscando-se obter um espectro representativo. Destes 15 espectros, apenas os 8 mais similares foram selecionados através da detecção de outliers por PCA, para representarem cada amostra no cálculo de seus espectros médios. Este procedimento foi avaliado e é necessário para se obter um espalhamento Raman representativo proporcional à concentração do analito, possibilitando a quantificação direta. Para a calibração univariada, foram realizadas três regressões entre a intensidade do espalhamento Raman em três frequências seletivas ao analito e à concentração, as curvas são mostradas na Figura 1.

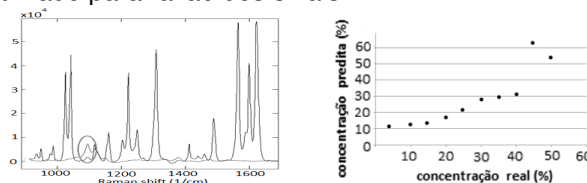
Figura 1. Curvas de calibração dos picos 347, 617 e 203 cm⁻¹ à esquerda, e real x predito por CV para o pico nº 617, à direita.



Obteve-se um R_{Val}^2 de 0,9475 para o pico 617, com RMSECV de 4,24. Numa segunda estratégia, 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

utilizando um pico seletivo da celulose (como apresentado na figura 2), e trabalhando com a razão entre picos, foi realizada uma nova regressão, obtendo-se um R_{Val}^2 de 0,8074 e RMSECV de 32,47767.

Figura 2. Espectro do comprimido com de 50% de CBZ e o espectro de um comprimido puro de celulose. No detalhe, o pico seletivo da celulose utilizado para razão dos sinais.



Na calibração com PLS, foram utilizados 2 componentes principais, e obteve-se um RMSECV de 3,4225. Na análise univariada, mesmo sem a utilização de um pico de referência, obteve-se resultados bastante satisfatórios, o que só foi possível devido à prévia das 15 replicatas, eliminando os outliers (espectros com espalhamento muito alto ou muito baixo). Outro ponto é que muitos excipientes (como os que foram utilizados) apresentam espectros Raman muito pouco intensos. Nestes casos, a estratégia da normalização dos espectros de amostras de diferentes concentrações dificulta a quantificação, pois os sinais dos excipientes praticamente inexistem.

Conclusões

A calibração univariada apresentou performance semelhante à calibração multivariada, no caso apresentado. Os resultados apontam que um comprimido padrão pode ser utilizado para um monitoramento direto da concentração do princípio ativo no medicamento, pela simples análise da intensidade de espalhamento Raman, tornando a técnica mais simples de ser implementada.

Agradecimentos

À Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo (proc. 2010/16520-5).

¹Pereira, A. S.; Bicalho, B.; Lilla S.; Nucci, G., *Quím. Nova* **2005**, 28.

²Johansson, J.; Sparen, A.; Svensson, O.; Folestad, S.; Claybourn, M. *Appl. Spectrosc.* **2007**, 61, 1211–1218.

³Ferreira, M. M. C.; Antunes, A. M.; Melgo, M. S.; Volpe, P. L. O. *Quim Nova*, **1999**, 22(5), 724-731.