

ANÁLISE EXPLORATÓRIA APLICADA NO ESTUDO DE MEDICAMENTOS CONTENDO MALEATO DE ENALAPRIL¹

*EXPLORATORY ANALYSIS APPLIED IN STUDY OF
PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF ENALAPRIL
MALEATE.*

**Claudio Germano Herbst Jr.², Sérgio Roberto Mortari³ e
Edson Irineu Müller³**

RESUMO

A identificação de diferentes formulações farmacêuticas contendo enalapril foi feita utilizando espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier combinada com análise por componentes principais. Os espectros de cinco diferentes amostras, contendo 10 mg de maleato de enalapril e seus respectivos excipientes, foram coletados em espectrofotômetro Perkin Elmer (*Spectrum One*). Para a análise multivariada, as informações espectrais foram tratadas em *software* Unscrambler 6.11® (CAMO). O gráfico dos escores foi construído com dados centrados na média e primeira derivada. Aplicando a análise por componentes principais, observou-se a formação de quatro grupos. Os resultados demonstraram que a utilização de espectros no infravermelho combinados com ferramentas quimiométricas constitui-se em uma alternativa para o controle de qualidade no processo de produção de medicamentos.

ABSTRACT

The identification of different pharmaceutical formulations with enalapril maleate was studied using Fourier transform spectroscopy in association with principal component analysis. The spectra of samples of 5 different compounding pharmacies, containing 10 mg of enalapril maleate and its respective inactive ingredients, had been collected in Perkin Elmer Spectrum One spectrophotometer.

¹ Trabalho de Iniciação Científica - UNIFRA.

² Acadêmico do Curso de Farmácia - UNIFRA.

³ Orientadores - UNIFRA.

For the multivariate analysis, the spectral information had been processed in Unscrambler 6.11® software of CAMO. The score graphs had been constructed with center data and first derivative. Applying de principal component analysis the formation of four groups was observed. These results demonstrated that the infrared spectra associated with chemometrics tools, constitute a quality control alternative of drugs production processes.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos tornam-se cada vez mais objetos de preocupação e de inúmeras pesquisas realizadas mundialmente. Essas pesquisas dizem respeito à prática médica, reações adversas, aumento e disseminação de resistência bacteriana a antibióticos, padrão e influência da propaganda na prescrição de medicamentos na área clínica, como também na área odontológica (CASTILHO; PAIXÃO; PERINI, 1999).

Por tais razões, é de enorme importância o desenvolvimento de métodos eficazes e rápidos para maior controle de qualidade dos medicamentos comercializados, tornando-se imprescindível o desenvolvimento de rotinas de análises que, além de servirem para este propósito, favoreçam sua implantação em comparação aos métodos usuais. Nesse sentido, recentemente a espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), em parceria com as técnicas quimiométricas, possibilitaram a análise de misturas complexas, como fármacos, sem a necessidade de qualquer separação prévia de seus componentes (YANG; IRUDAYARAJ, 2002).

A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier é uma técnica instrumental que vem sendo amplamente utilizada no controle de qualidade de fármacos, principalmente, pela rapidez e facilidade com que podem ser obtidos os espectros. Deve-se destacar, também, que a combinação da espectroscopia de infravermelho com as ferramentas quimiométricas (análise exploratória de dados e calibração multivariada) vem colaborando para a disseminação do infravermelho como ferramenta analítica na indústria, pois, além de quantificar o medicamento já acabado, permite controlar o processo de fabricação do medicamento (monitoramento *on-line*) e obtenção de informações que não poderiam ser alcançadas com as técnicas convencionais de análise (GABRIELSSON; LINDBERG; LUNDSTEDT, 2002).

O maleato de enalapril é utilizado no controle da pressão arterial e corresponde quimicamente ao (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(etoxycarbonil)-3-fenilpropil]amino]propanoil]pirrolidina-2-ácido-carboxílico(Z)-butenedioato (Figura 1). Trata-se de um pó branco pouco solúvel em água e solúvel em metanol. Possui peso molecular de 490,5

g mol⁻¹. Seu ponto de fusão varia de 143 a 145 °C. Para sua identificação pode ser empregada a espectroscopia no infravermelho, comparando a um maleato de enalapril de referência, ou, ainda, a cromatografia líquida de alta eficiência e a cromatografia em camada delgada. O controle de qualidade, no que diz respeito ao doseamento de medicamentos acabados, geralmente, ocorre utilizando a cromatografia a líquido de alta eficiência. De um modo geral, a cromatografia líquida, por ser uma técnica morosa, pode não atender às exigências das indústrias, no que diz respeito à rapidez com que os resultados precisam ser obtidos. Acrescenta-se, ainda, o alto custo de solventes e colunas cromatográficas, bem como a geração de resíduos e a consequente agressão do meio ambiente (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2007).

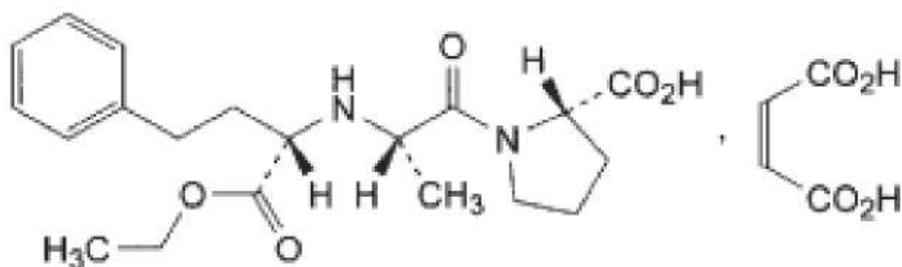


Figura 1 – Estrutura química do maleato de enalapril.

Os avanços na microinformática e instrumentação no final do último século, juntamente com as ferramentas de análise multivariada, tornaram possível manipular dados de absorvância espectral associados a mais de uma frequência ao mesmo tempo. Esses métodos possibilitaram modelar propriedades químicas e físicas de sistemas simples ou complexos a partir de seus dados espectroscópicos, como no caso do estudo de formulações farmacêuticas (GABRIELSSON; LINDBERG; LUNDSTEDT, 2002). Por outro lado, as ferramentas de análise multivariada permitem modelar sistemas em que estão sobrepostas informações espectrais ou cromatográficas de vários componentes através de várias regiões espectrais selecionadas para análise. Os dados são representados por uma matriz, na qual as linhas representam as amostras e as colunas as variáveis (LAVINE, 2002). Podem-se empregar métodos de compressão da dimensionalidade como a análise por componentes principais (ACP), ou simplesmente calcular a distância n-dimensional entre cada linha da matriz (amostra), empregando-se conceito de similaridade (GABRIELSSON; LINDBERG; LUNDSTEDT, 2002).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo aplicar a análise multivariada em dados de espectroscopia no infravermelho para identificar a similaridade entre cápsulas de maleato de enalapril de diferentes farmácias de manipulação.

MATERIAIS E MÉTODOS

AMOSTRAGEM

Foram empregadas amostras de maleato de enalapril (10mg), em cápsulas, de cinco diferentes farmácias de manipulação da cidade de Santa Maria, RS. As diferentes amostras foram numeradas de 1 a 15.

AQUISIÇÃO DOS ESPECTROS

Espectros em triplicata para cada uma das amostras foram coletados em espectrofotômetro Perkin Elmer *Spectrum One* com resolução de 4 cm^{-1} e 16 varreduras. As amostras foram misturadas, convenientemente, com brometo de potássio e prensadas em prensa hidráulica.

ANÁLISE MULTIVARIADA

Para a análise por componentes principais (ACP), as informações espectrais foram tratadas no aplicativo The Unscramler 6.11® da CAMO. As regiões espectrais onde se evidenciou pouca informação espectral, bem como aquelas onde o ruído no espectro devido ao vapor de água e dióxido de carbono estavam presentes, foram excluídas. Desse modo, os modelos foram desenvolvidos utilizando as regiões espectrais (Figura 2).

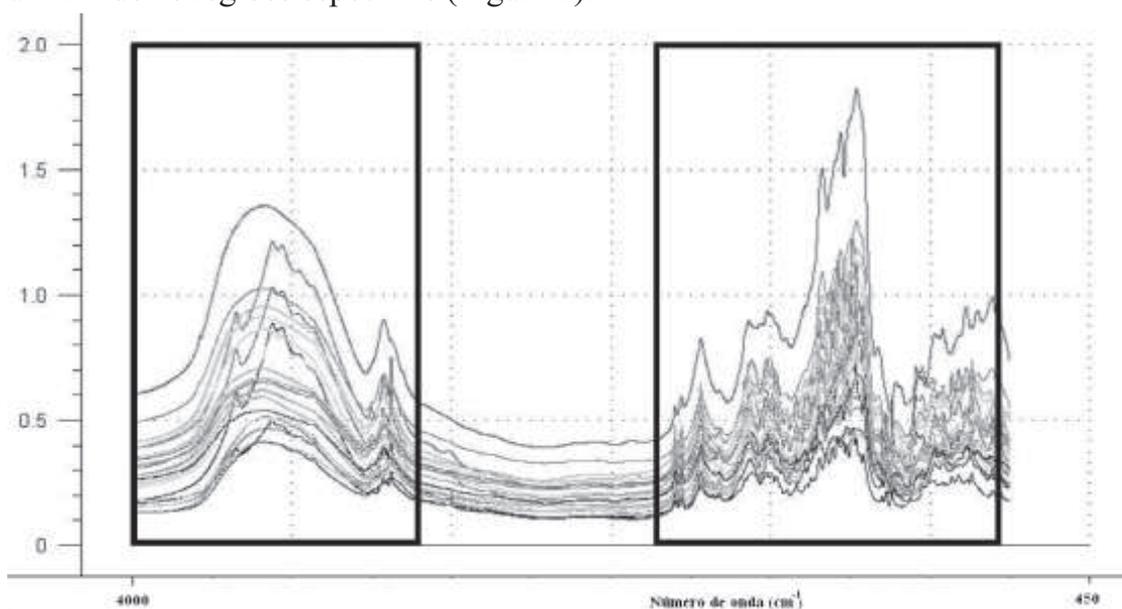


Figura 2 - Regiões espectrais utilizadas na análise multivariada.

Posteriormente, foram experimentadas primeira derivada e normalizações como transformações espectrais e dados centrados na média.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os espectros das amostras de maleato de enalapril foram modelados empregando-se os dados centrados na média com tratamento de primeira derivada, o qual apresentou melhor resultado (Figura 3).

Ao se observar a figura 3, na qual estão plotados os escores das amostras de maleato de enalapril utilizando a primeira componente principal (CP1) e a segunda componente principal (CP2), verificou-se a formação de quatro grupos distintos. Assim, duas farmácias de manipulação produziram cápsulas de maleato de enalapril de composição semelhante e apresentaram grande similaridade no gráfico dos escores (Figura 3, Grupo 3). As demais farmácias não apresentaram similaridade entre si, quando analisadas suas cápsulas de maleato de enalapril (Figura 3, Grupos 1, 2 e 4).

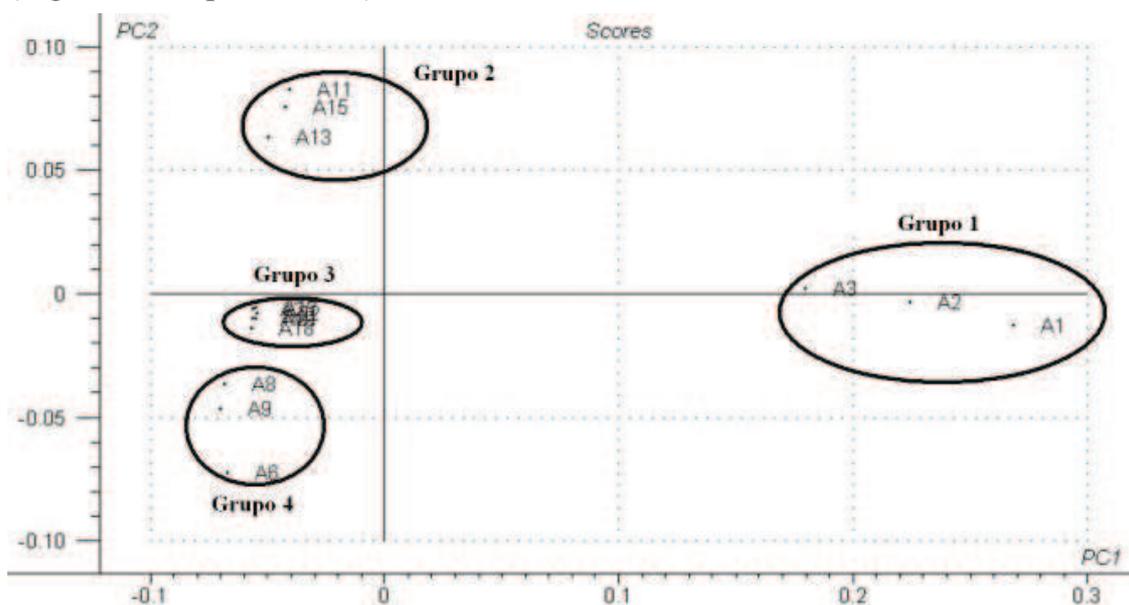


Figura 3 – Gráfico dos escores CP1 *versus* CP2.

CONCLUSÃO

A técnica de infravermelho permite a utilização de um grande número de variáveis, não havendo a necessidade de separação dos componentes da formação. Também é uma análise não destrutiva, não produz resíduos nocivos ao meio ambiente e necessita de pequena quantidade de amostra. Assim, a técnica

de infravermelho em conjunto com a análise de componentes principais constitui uma alternativa para verificação da presença de fármacos em medicamentos manipulados, além de permitir inferir sobre as semelhanças e diferenças entre medicamentos de distintas farmácias de manipulação.

REFERÊNCIAS

CASTILHO, L. S.; PAIXÃO, H.H.; PERINI, E. Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas, clínicos gerais. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 287-294, 1999.

GABRIELSSON, J.; LINDBERG, N.; LUNDSTEDT, T. Multivariate methods in pharmaceutical applications. **Journal of Chemometrics**, v. 16, n. 3, p. 141-160, 2002.

LAVINE, B. K. Clustering and Classification of Analytical Data. **Encyclopedia of Analytical Chemistry: Instrumentation and Applications**. Chichester: John Wiley & Sons, v. 16, p. 9689-9710, 2002.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA, **USP 31 – NF 26**: the official compendia of standards. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2007.

YANG, H.; IRUDAYARAJ, J. Rapid determination of vitamin C by NIR, MIR and FT-Raman techniques. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 54, n. 9, p. 1247-1255, 2002.