ISSN: 2594-6153

Identificação da Dipirona em Medicamentos de Referência e Genéricos usando Espectroscopia Raman

Rafael Barreiros Kiyotani[1], Bruno Aló da Silveira[2,3], Luciana Lopes Guimarães[1,4], Alexandre Galvão da Silva[1,4], Débora Dias Ferraretto Moura Rocco[1,4], Landulfo Silveira Jr.[1,5]

[1] Universidade Santa Cecília – UNISANTA, Santos-SP, Brasil
[2] Laboratório de Fisiologia do Exercício e Saúde – LAFES/UNISANTA, Santos-SP, Brasil
[3] Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Santos-SP, Brasil
[4] Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais – LPPNat/UNISANTA, Santos-SP, Brasil
[5] Universidade Anhembi Morumbi – UAM, São José dos Campos-SP, Brasil

E-mail: rbk073071@alunos.unisanta.br

Resumo: O presente estudo tem como objetivo utilizar a espectroscopia Raman para identificar os picos referentes ao ingrediente ativo farmacêutico (IAF) dipirona em medicamentos de referência (Novalgina) e genéricos (EMS e Medley) em comprimidos de 500 mg e soluções em gotas de 500 mg/mL, analisando amostras em comprimidos tanto dentro quanto fora dos blisters. Os resultados indicaram que a espectroscopia Raman mostrou-se eficaz na identificação do IAF nas formulações gotas e comprimido, mesmo através dos blisters, confirmando a presença do ativo conforme declarado nos rótulos e a invariabilidade da formulação dos medicamentos genéricos comparativamente ao de referência, reforçando a qualidade e a bioequivalência dos genéricos analisados.
Palavras-chave: Espectroscopia Raman; dipirona; controle de qualidade; identificação do ingrediente ativo farmacêutico.

Identification of the Dipyrone in reference and Generic Medicines using Raman Spectroscopy

Abstract: The present study aims to use Raman spectroscopy to identify the peaks referring to the active pharmaceutical ingredient (IAF) dipyrone in reference medicines (Novalgina) and generics (EMS and Medley) in 500 mg tablets and 500 mg drop solutions. mg/mL, analyzing tablet samples both inside and outside the blisters. The results indicated that Raman spectroscopy proved to be effective in identifying IAF in drop and tablet formulations, even though blisters, confirming the presence of the active ingredient as declared on the labels and the invariability of the formulation of generic medicines compared to the reference, reinforcing the quality and bioequivalence of the generics analyzed.
Keywords: Raman spectroscopy; dipyrone; quality control; identification of active pharmaceutical ingredient.

Introdução

Os medicamentos genéricos são aqueles que possuem a mesma substância ativa, na mesma concentração e forma farmacêutica, e são administrados pela mesma via que os medicamentos de referência. A principal diferença entre eles reside no fato de que os medicamentos de referência são inovadores, ou seja, foram os primeiros a serem registrados e comercializados com base em ensaios clínicos de eficácia e segurança, entre outros parâmetros [1]. Já os medicamentos genéricos são lançados no mercado após a expiração da patente do

ISSN: 2594-6153

medicamento de referência, apresentando bioequivalência comprovada, e um custo geralmente mais acessível [1].

O controle de qualidade de medicamentos é um processo fundamental para garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. Esse processo envolve a identificação e dos ingredientes ativos farmacêuticos (IAF) e dos excipientes presentes nas formulações. É essencial verificar se a concentração do IAF está de acordo com o descrito no rótulo, garantindo assim confiabilidade de eficácia e segurança para o tratamento proposto. Além disso, a presença e a compatibilidade dos excipientes também são monitoradas para assegurar que não haja interações adversas que possam comprometer a qualidade do medicamento e garantir seu tempo de prateleira [2].

A espectroscopia Raman é uma técnica analítica que vem sendo utilizada para a identificação de substâncias em diversos contextos, incluindo a análise de IAF em medicamentos. Esta técnica baseia-se no espalhamento da luz, onde os fótons interagem com as moléculas da amostra, resultando em um espectro característico com picos específicos que podem ser usados para identificar a composição do material. É uma técnica especialmente útil na análise de medicamentos comprimidos, pois permite a identificação do IAF mesmo quando este se encontra lacrado dentro do blister. Essa capacidade de análise não invasiva permite assegurar a integridade dos produtos durante o controle de qualidade [3].

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi utilizar a técnica de espectroscopia Raman para identificar os picos referentes ao IAF dipirona e aos excipientes em medicamentos de referência e genéricos. Além disso, busca-se avaliar se há diferenças significativas entre esses medicamentos, enfatizando a coleta de espectros dos comprimidos dentro dos blisters. Este estudo pretende validar a presença e a concentração adequada do IAF dos genéricos comparativamente ao de referência, o que ajuda a verificar a eficácia e segurança dos medicamentos comercializados [4].

Material e Métodos

Foram selecionadas amostras de comprimidos de 500 mg e soluções de gotas de 500 mg/mL de dipirona, tanto de medicamentos de referência quanto de genéricos. As amostras foram submetidas à espectroscopia Raman (modelo CORA 5200, Anton Paar OptoTec GmbH, Seelze-Letter, Alemanha), que possui as seguintes características: λ = 785 nm, P = 450 mW, espectrógrafo com grade de difração reflexiva e detector CCD linear refrigerado. O

ISSN: 2594-6153

espectrômetro possui um compartimento fechado para a análise das amostras, onde a coleta dos espectros é feita sem interferência da luz ambiente. Um volume de 400 µL de cada amostra dos medicamentos em gotas foi pipetado nos orifícios de um porta amostras de alumínio, e os medicamentos em comprimidos foram analisados tanto fora quanto dentro dos blisters (de modo não destrutivo através dos blisters). Os espectros foram obtidos de cada amostra com 3 s de tempo de leitura e 10 acumulações. Cada amostra foi medida em três pontos diferentes para assegurar a reprodutibilidade dos resultados. Após a coleta, a linha de base dos espectros foi removida, os espectros foram normalizados pela área sob a curva, e foram plotados para identificar os picos característicos do IAF e dos excipientes. A identificação foi realizada comparando os espectros com uma biblioteca de referência [5].

As amostras foram divididas em dois grupos: comprimidos (dentro e fora do blister) e soluções em gotas. As amostras das soluções em gotas e comprimidos foram analisadas comparativamente para identificação do IAF relativamente à amostra de referência e verificação da presença de excipientes. As amostras de comprimidos foram avaliadas em termos da influência dos picos do blister no espectro (composição básica: PVC) [6].

Resultados e Discussão

Os espectros Raman das amostras de comprimidos e soluções de dipirona mostraram picos característicos do IAF dipirona, assim como dos excipientes comuns a esse tipo de medicamento. Na Figura 1 são comparados os espectros dos comprimidos de dipirona 500mg dentro e fora dos blisters, e solução gotas de dipirona 500mg/mL. Os gráficos da Figura 1 (A, B e C) apresentam os espectros Raman da dipirona, incluindo a referência (Novalgina) e os genéricos (Medley e EMS).

Os picos característicos do IAF são visíveis nos comprimidos fora dos blisters, demonstrando a eficácia da técnica Raman na detecção do IAF. Da mesma forma, os comprimidos genéricos Medley e EMS apresentam picos de IAF em ambas as condições, indicando que as concentrações de IAF são consistentes entre os diferentes fabricantes. Nota-se uma diferença entre os espectros dos gráficos A e C (comprimidos fora dos blisters e solução em gotas) em relação ao gráfico B (comprimidos dentro dos blisters), sugerindo interferência da opacidade da embalagem branca (presença de ruídos devido à opacidade e picos do PVC). A intensidade dos picos do IAF nos comprimidos fora dos blisters mostrou concordância entre os medicamentos de referência e os genéricos, sugerindo conformidade com as concentrações declaradas no rótulo.

ISSN: 2594-6153

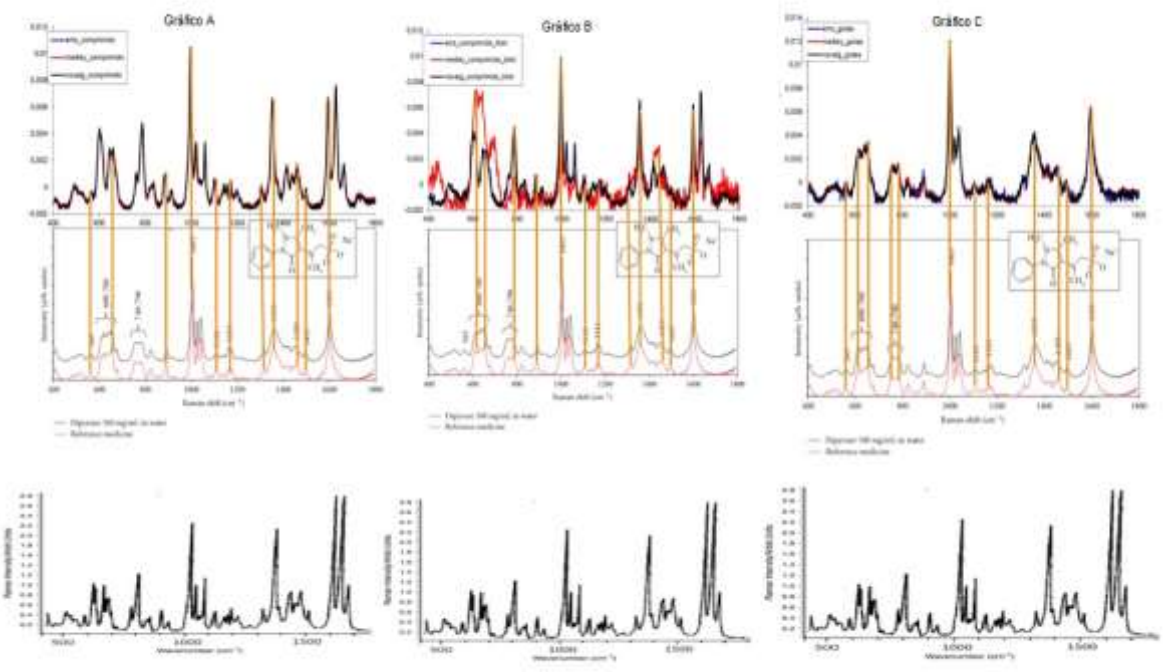

Figura 1. Espectros dos medicamentos contendo dipirona: Novalgina, Medley e EMS: A) Comprimidos de dipirona 500mg fora dos blisters; B) Comprimidos de dipirona 500mg dentro dos blisters; C) Solução em gotas de dipirona 500mg/mL. Fonte: IZOLANI, et al, 2003; GUIMARÃES, et al, 2018.

A análise Raman não revelou diferenças significativas entre os perfis espectrais dos medicamentos de referência e genéricos, tanto na apresentação em gotas quanto em comprimidos, indicando que ambos possuem concentrações semelhantes de IAF e excipientes [7]. A Figura também comparou os espectros coletados em nosso espectrômetro Raman (modelo CORA 5200) com a referência de Guimarães et al., 2018, traçando linhas nos respectivos picos característicos. Abaixo, gráficos de Izolani et al., 2003, mostram comparações adicionais. Os espectros coletados em nosso aparelho estão de acordo com os resultados de Guimarães e Izolani [7,8]. Comparando os espectros da Figura 1 com os gráficos das respectivas referências, observou-se que os picos característicos da dipirona estão presentes e bem definidos em ambas as representações. As intensidades dos picos e suas posições (números de onda) correspondem aos padrões esperados para a dipirona, o que confirma a eficácia da técnica Raman na detecção desse IAF, mesmo em diferentes apresentações (gotas e comprimidos) e condições (dentro e fora dos blisters) [8].

Conclusão

Este estudo demonstrou a eficácia da espectroscopia Raman na identificação e relativa de dipirona em medicamentos de referência (Novalgina) e genéricos (EMS e Medley), permitindo a análise não destrutiva de IAF em solução de gotas, bem como em comprimidos

ISSN: 2594-6153

dentro e fora do blister, e validando a presença do IAF e dos excipientes. A comparação entre os espectros dos medicamentos de referência e genéricos não revelou diferenças significativas nos picos, sugerindo uma formulação similar e mesma concentração. Ficou evidente uma diferença entre os espectros analisados em blisters transparentes, em relação ao blister branco opaco, sugerindo a presença de ruídos devido à opacidade e picos do PVC.

Referências

1. Li, Y. et al. Method development and validation for pharmaceutical tablets analysis using transmission Raman spectroscopy. Int. J. Pharm. 2016; 498(1-2): 318-325. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.11.049.
2. Niemczyk, T.; Delgado-Lopez, A.; Allen, F. Quantitative determination of bucindolol concentration in intact gel capsules using Raman spectroscopy. Anal. Chem. 1998; 70(13):2762-2765. DOI: 10.1021/ac971252u.
3. Guimarães, L. L. et al. Characterization of the degradation of dipyrone (metamizole) in expired oral pharmaceutical products by Raman spectroscopy. Instrum. Sci. Technol. 2022; 51(5):479-494. DOI: 10.1080/10739149.2022.2158857
4. Stökel, S. et al. The application of Raman spectroscopy for the detection and identification of microorganisms. J. Raman Spectrosc. 2016; 47:89-109. DOI: 10.1002/jrs.4844.
5. Guio, L. L. M. et al. Prediction of caffeine in tablets containing acetylsalicylic acid, dipyrone, and paracetamol by near-infrared spectroscopy, Raman scattering, and partial least squares regression. J. Appl. Spectrosc. 2021; 88(5):772-780. DOI: 10.1007/s10812-021-01239-8.
6. Lyndgaard, L.; Berg, F.; Juan, A. Quantification of paracetamol through tablet blister packages by Raman spectroscopy and multivariate curve resolution-alternating least squares. Chemometr. Intell. Lab. Syst. 2013; 125:58-66. DOI: 10.1016/J.CHEMOLAB.2013.03.014.
7. Izoanni, A. O.; Moraes, M. T.; Téllez, A. S. Fourier transform Raman spectroscopy of drugs: quantitative analysis of 1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolone-4-methylaminomethane sodium sulfonate: (dipyrone). J. Raman Spectrosc. 2003; 34:837-843. DOI: 10.1002/jrs.1064.
8. Guimarães, L. L. et al. Multivariate method based on Raman spectroscopy for quantification of dipyrone in oral solutions. J. Spectrosc. 2018; 2018:3538171. DOI: 10.1155/2018/3538171.