

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

KAREN REGINA AMARO MOREIRA

**APLICAÇÃO DA QUÍMICA ANALÍTICA DE PROCESSOS NA PRODUÇÃO
DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

Porto Alegre, novembro de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

KAREN REGINA AMARO MOREIRA

**APLICAÇÃO DA QUÍMICA ANALÍTICA DE PROCESSOS NA PRODUÇÃO
DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial, como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof. Dr. Marco Flôres Ferrão
Orientador

Porto Alegre, novembro de 2011.

AGRADECIMENTOS

À Deus que me acompanha e me fortalece.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marco Flôres Ferrão, pela orientação, apoio e paciência durante este trabalho.

À minha vó Rosina, pelo exemplo de vida e de fé, e de intensa dedicação à minha pessoa.

À minha mãe Regina, pelo seu amor incondicional. Ao meu filho Matheus e ao meu marido Marcos pela compreensão e companheirismo. São essas as pessoas com quem eu sempre posso compartilhar minhas angústias, que estão sempre ao meu lado em todos os momentos, por todo o tempo, incansavelmente. Amo vocês!

Aos meus tios e minhas tias pela presença constante, amiga e fraterna.

Às colegas que ao longo da graduação se tornaram verdadeiras amigas: Flávia, Caroline, Bruna, Cláudia, Gabriela, Letícia e Roberta, com as quais eu ri e chorei literalmente. Uma palavra, um incentivo, um puxão de orelha, uma boa gargalhada, um ombro amigo, um olhar, muitas bobagens... Amigas vocês foram fundamentais! Estes anos de graduação teriam sido muito mais difíceis se eu não tivesse conhecido vocês!

Enfim, agradeço a todos aqueles que estiveram comigo durante o processo de construção deste trabalho.

Valeu à pena!

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.3 Controle de Processo	5
1.4 Tecnologia Analítica de Processos – PAT	5
1.5 Espectroscopia Infravermelho	8
1.5.1 Lei de Lambert-Beer	11
1.5.2 Espectroscopia de Infravermelho de Reflectância Difusa	12
2 OBJETIVOS	13
3 ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UM ANALISADOR DE PROCESSO	14
4 PROPOSTA TECNOLÓGICA	19
4.1 Proposta Teórica: Desenvolvimento e Implantação do PAT na Indústria Farmacêutica.....	20
4.2 Proposta Prática: Desenvolvimento e Aplicação de Carta de Controle Multivariada no Controle de Processo na Indústria Farmacêutica	26
4.2.1 Tratamento de Dados	29
I - Aplicativo Computacional	30
4.2.2 Resultados.....	30
5 VIABILIDADE ECONÔMICA	39
6 CONCLUSÃO.....	41
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS.....	45

1 INTRODUÇÃO

As indústrias farmacêuticas, além de enfrentar crescentes demandas por maior produtividade e custos de produção reduzidos, também tem de cumprir as necessidades evolutivas de controle de qualidade, pois novas formulações de fármacos e medicamentos têm como objetivo soluções mais eficientes para pacientes atingindo assim o sucesso comercial. Por isso, em setembro de 2004 a *Food and Drug Administration* (FDA) liberou um documento para indústria, intitulado “*Orientação para o Setor PAT: Um quadro de “Orientação para o Setor PAT - Quadro para o Desenvolvimento Farmacêutico Inovador, Produção e Garantia da Qualidade”*”, que incentiva a inovação tecnológica, como a adaptação de novas técnicas de análise da indústria farmacêutica destinados a melhorar as boas práticas de fabricação convencional.

1.1 Operações Unitárias da Indústria Farmacêutica ^[1]

Na indústria farmacêutica realiza-se processo químico que funciona em dependência de conversões químicas e/ou operações unitárias (transformações físicas).

A mistura é uma das mais importantes operações unitárias para as indústrias. É o movimento aleatório de duas ou mais fases inicialmente separadas. Uma mistura é dita heterogênea quando apresenta duas ou mais fases e os componentes da mistura podem ser perceptíveis a olho nu, ou detectadas no microscópio (misturas coloidais) ou separadas em uma centrífuga. A mistura homogênea é aquela cujas substâncias constituintes não podem ser identificadas, pois possuem as mesmas propriedades em toda a sua extensão, portanto mistura homogênea é um conjunto de substâncias solúveis entre si.

O processo de moagem visa à redução do tamanho de partículas sólidas. Quanto menor o tamanho das partículas que compõe a massa das partículas, maior será a área de contato entre o sólido e o ambiente que o cerca, ou seja, aumentando a sua área de superfície (área específica) a reação torna-se mais rápida aumentando assim sua eficácia terapêutica.

A secagem é o processo utilizado para remover o líquido de um produto por evaporação ou sublimação mediante a aplicação de calor sob condições controladas, que facilita a moagem por tornar a substância seca mais friável do que o fármaco original. Esta etapa se destina a conservar os fármacos livres da proliferação de microrganismos e de outras reações químicas e bioquímicas indesejáveis. A importância da secagem está relacionada à redução do peso e do volume, redução nos custos de transporte e armazenamento.

A secagem de massas úmidas pode ser facilitada por divisão das partículas a qual aumenta a área de superfície e reduz a distância que a umidade tem que percorrer dentro da partícula até atingir a superfície exterior. Portanto a micronização e a secagem subsequente aumentam a estabilidade das substâncias, pois o solvente que está ocluso é removido.

A filtração é a operação unitária na qual se separa uma mistura sólido-líquido em suspensão através da passagem do líquido por uma barreira ou meio poroso chamado filtro, com pequenos orifícios onde retém as partículas sólidas contidas na mistura. Esses filtros são constituídos de diversos materiais, normalmente apresentados em redes de fibras naturais, tais como algodão, em fibras sintéticas ou em vidro.

O filtro para um processo específico deve levar em conta os fatores relacionados à finalidade do serviço e deve ser comparado às características do equipamento filtrante. Por exemplo, os filtros de inox poroso são usados freqüentemente para remover dos líquidos pequenas quantidades de sólidos indesejáveis (clarificação). Os meios de filtração metálicos, particularmente, inox são duráveis, resistentes à oclusão e de fácil limpeza. A sua função não é a clarificação, mas a segurança contra a presença de partículas estranhas.

1.2 Controle e Garantia de Qualidade ^[2]

O conceito de controle de qualidade total diz respeito ao processo de constantemente se tentar produzir um medicamento perfeito de acordo com um conjunto de medidas cuja implementação implica a necessidade de um esforço organizado de todos na empresa para prevenir ou eliminar erros em cada uma das fases da produção.

Para manter a qualidade do produto de uma forma consistente é fundamental o monitoramento dos resultados dos testes do produto semi-acabado e acabado, a revalidação periódica do processo e a implementação de boas práticas de fabricação (BPF).

As BPF são adequações das técnicas operacionais de fabricação aos critérios de segurança e controle exigido para produção, segurança e ambiente. É um conjunto de ações que objetiva especialmente a qualidade, segurança de uso e eficácia nos produtos e serviços.

Seguidamente apresenta-se uma lista onde se incluem os aspectos que devem fazer parte das BPF quando se produz um novo produto ou introduzir um novo processo:

- a) A qualificação do equipamento;
- b) A validação do processo;
- c) A manutenção preventiva feita com regularidade;
- d) A revisão do processo e revalidação;
- e) A existência de procedimentos escritos de operações padrão;
- f) O uso de pessoal competente com qualificação técnica;
- g) Assegurar os meios adequados para o treino de pessoal;
- h) A existência de um sistema de transferência de tecnologia bem definido;

- i) Procedimentos de limpeza validados;
- j) Disposição adequada do equipamento para permitir o fácil escoamento das matérias primas para prevenir a contaminação cruzada.

O processo possui um bom desempenho quando se compreende todos os aspectos - ordem de adição de componentes; quantidades dos componentes; velocidade de mistura; tempo de mistura; velocidade de aquecimento e arrefecimento; temperatura e tempo de secagem - que influem na qualidade do produto ao longo da sua linha de produção. Com esses conhecimentos é possível avaliar se o processo é executado como pretendido e identificar quais são as suas áreas críticas.

A avaliação do processo é feita, geralmente, pelo acúmulo de resultados de lotes, cujo resultado é positivo (processo validado) quando é desenvolvido de uma forma consistente, sem alterações de matéria-prima, de fórmula ou de equipamento, obtendo-se lotes uniformes que atendem especificações requeridas. Para que isso ocorra é necessário seguir um padrão descrito nas instruções de produção, por isso são escritas de forma clara e objetiva para que qualquer operador, devidamente preparado, possa executá-la. As folhas de pesagem das matérias-primas apresentam as mesmas com seus códigos, nomes e quantidades que serão pesadas, também estão na ordem em que são adicionadas. Na folha de pesagem é necessário identificar o operador do processo, assim como deve ter-se registrado os tempos reais, as temperaturas e as velocidades usadas.

No registro do lote deve conter o tempo e a forma como as amostras de produto semi-acabado ou acabado devem ser retiradas de um lote, assim como, a forma em que são manuseadas e armazenadas. Por conseqüência, esses são fatores que comprometem a qualidade e a aceitabilidade do lote.

Um fator importante é que a qualidade de um fármaco não pode ser assegurada somente pelo controle de qualidade numa fase intermediária ou final de um processo produtivo. Trata-se de uma forma de trabalho limitada a

amostragem estatística que não permitem variações de qualidade, entre unidades de um mesmo lote ou entre lotes, sejam detectadas, prejudicando assim uma avaliação da consistência da qualidade do produto.

Portanto, a garantia da qualidade depende de muitos outros fatores para além de uma amostragem e análises dos vários componentes e do produto acabado. A qualidade de um fármaco deve ser controlada e monitorada durante todo o seu processo de fabricação e também após a sua produção. Este processo começa com as matérias-primas e os componentes da embalagem, passa pelo controle em processo da embalagem e da rotulagem e do produto final, bem como pela auditoria aos lotes e pelo controle de estabilidade.

1.3 Controle de Processo

Controle de Processo é uma técnica utilizada para controlar as variáveis num processo produtivo onde geralmente são controladas através dos seus efeitos na produção para que se tenha um bom desempenho econômico dos processos da indústria.

O método de controle de processos é utilizado nas empresas que produzem um produto, onde há um rígido controle nos processos envolvidos como na produção industrial.

O controle de processo é feito através de inspeções, que são análises da conformidade de um produto, serviço ou dados coletados, de uma determinada amostra, onde se é possível analisar e verificar um processo.^[3]

Para controle da qualidade quando voltada para processo são muitas as formas e controles usados por diversas empresas, mas para o estudo em questão é sugerido ferramentas analíticas inserida na linha de produção, que são ferramentas fundamentais para sucesso na resolução de problemas úteis na obtenção da estabilidade e na melhoria da qualidade de processo.

1.4 Tecnologia Analítica de Processos – PAT

O termo “Process Analytical Technology (PAT)” tem sido usado para definir “um sistema para proteger e controlar a fabricação através de medições em tempo útil (ou seja, durante o processamento) de qualidade crítica e de atributos de desempenho das matérias-primas e também nos processos com o objetivo de garantir a qualidade do produto final”.

Normalmente, a garantia de qualidade monitora a segurança e a limpeza das instalações de uma indústria farmacêutica, mas examina o produto apenas no final, dificultando a verificação das não-conformidades. Assim, quando o produto final da amostragem analisada indica algo de errado como: contaminação, erro de dosagem, ou outro problema, o lote é descartado (ou reprocessado).

O método de fabricação e os métodos experimentais existentes são considerados bem estabelecidos, e são usados no desenvolvimento de novos medicamentos. No entanto, a causa inicial de um problema é difícil de ser detectada, comprometendo assim a qualidade de produção. Muitas medidas em laboratórios analíticos são utilizadas apenas para assegurar a qualidade do produto, mas não controlar o processo. Neste caso, as amostras são retiradas de vários pontos da linha de produção e são levadas até um laboratório onde são analisadas (denominada como análise “off-line”), os resultados são enviados de volta para o solicitante ou são arquivados para referência futura⁴.

Porém melhorias tecnológicas nos métodos existentes são possíveis. A PAT introduz abordagens inovadoras, com melhorias no controle do processo e na compreensão dos procedimentos realizados de forma diferente e aumenta sua eficiência. Com os requisitos de qualidade implementados no produto desde o início do seu processo, ou seja, com o sistema de análise instalado na linha de produção a identificação de falhas é muito mais fácil. A PAT pode desempenhar um papel ainda mais importante no projeto e análise de processos de fabricação, pois é possível desenvolver e implementar

tecnologias de medição adequadas ao processo que correspondam às necessidades e não vice-versa.

Com a introdução da PAT é possível obter informações quantitativas e qualitativas sobre processos que podem ser utilizadas não apenas para monitorar e controlar o processo, mas também para aperfeiçoar sua eficiência no uso de energia, tempo e matéria-prima, contribuindo para a sustentabilidade e menor impacto ambiental.

Os principais conceitos que diferenciam PAT a partir de competências industriais farmacêuticas tradicionais são a química de processo analítico e a fabricação de qualidade. A química analítica de processo geralmente descreve a ciência e a tecnologia associada com o deslocamento do laboratório de medições baseadas com sensores e instrumentação posicionados mais próximos do local da operação, pois em processos industriais o tempo é um dos parâmetros de maior importância, assim como custo e precisão. No controle de processo são necessárias medições de análises em tempo real, visto que o tempo gasto para conclusão da análise deve ser pequeno, considerando que os resultados obtidos podem ser usados imediatamente para controlar ou aperfeiçoar o processo de fabricação. Portanto devem-se usar analisadores de processos que podem ser distribuídos em pontos estratégicos de uma linha de produção. Estes analisadores de processos são classificados em quatro tipos ^[5]:

- a) “At-line”: este sistema aproxima o instrumento analítico a linha de produção. As vantagens incluem a disposição de um instrumento exclusivo para a realização da análise, porém demanda tempo e habilidade analítica por parte de um técnico especialista como consultor. São utilizados em medidas de especificações técnicas de matéria-prima e controle de qualidade do produto final;
- b) “On-line”: neste tipo de analisador, um sistema analítico automatizado é conectado ao processo de fabricação, que extrai, condiciona e encaminha a amostra para o equipamento, para coletar os dados e

processá-los. A desvantagem deste processo é a preparação da amostra antes da medição;

- c) *"In-line"*: neste sistema eliminou-se a linha de amostragem, introduzindo-se um sensor analítico dentro da linha do processo (in-situ), em contato direto com o material a ser analisado. Apesar do aspecto atrativo deste sistema, ele encontra dificuldades devido a problemas de calibração e com o contato do sensor com substâncias que podem ocasionar desgastes e obstrução do sensor;
- d) *"Non-invasive"*: é a classe mais recente de analisadores, o sensor analítico é posicionado na linha do processo, porém sem contato com a substância, portanto não ocorrem mudanças na composição da amostra e não gera contaminação.

Exemplo de aplicação da PAT na indústria farmacêutica é a utilização da técnica da espectroscopia NIR, pois em análises de fármacos, o princípio ativo é usualmente a propriedade de interesse mais importante. Entretanto, já que amostras inteiras são medidas instantaneamente no NIR, o espectro também contém informação de outros compostos denominados excipientes, bem como propriedades físicas do medicamento. Dessa forma, a homogeneidade dos excipientes, assim como a água contida pode ser identificada. Especialmente, quando o princípio ativo é a menor parte do produto, isto é, medicamentos que contêm pequena quantidade de princípio ativo, os excipientes podem estar controlando importantes propriedades na qualidade como dissolução e dureza [4]. Não necessita desenvolver um método específico para cada amostra, a identificação é feita uma forma simples, direta, rápida e econômica [6]. O processo pode ser todo automatizado, controlado por um software.

1.5 Espectroscopia Infravermelho

O espectro infravermelho de um composto químico é considerado uma de suas propriedades físico-químicas mais características e, por conta disto, a

espectroscopia na região do infravermelho tem extensa aplicação na identificação dos compostos, seja matérias-primas, produtos intermediários ou produto acabado.

A espectroscopia de infravermelho é uma espectroscopia de absorção a qual usa a região do infravermelho do espectro eletromagnético. Existem três regiões no infravermelho: o infravermelho médio, o infravermelho próximo, e o infravermelho distante.

A região do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho mais utilizada na análise qualitativa e na avaliação da pureza de muitas substâncias empregadas nos medicamentos está situado 4000 a 400 cm^{-1} , conhecido como região fundamental ou infravermelho médio (*Mid Infrared Spectroscopy - MIR*)^[7]. A absorção de radiação observada nesta região corresponde a transições de vibração fundamental. Estas bandas de absorção na gama MIR são intensas. O espectro resultante é muito rico em informação acerca da estrutura química do composto, mas a interpretação da informação nem sempre é simples. Algumas estruturas de ligação simples, como -C-O-C- de ésteres ou éteres e -C-O- de alcoóis, absorvem na zona de “impressão digital” mas podem ser identificados prontamente dada a sua grande intensidade de vibração^[8].

A região de mais baixa frequência (700 a 200 cm^{-1}) é conhecida como infravermelho distante.

E a região de mais alta frequência (12800 a 4000 cm^{-1}) como infravermelho próximo (“Near Infrared Spectroscopy – NIRS”). A maioria dos materiais orgânicos possui propriedades de absorção de radiação, em reflectância ou transmitância, nesta gama. A absorção na região NIR é em geral 10-1000 vezes menos intensa que na região MIR, sendo que as amostras são usualmente analisadas sem diluição^[9].

A variação do momento de dipolo elétrico da molécula, conseqüência de seu movimento vibracional ou rotacional, é a condição para que ocorra absorção da radiação infravermelha. O momento de dipolo é determinado pela

magnitude da diferença de carga e a distância entre dois centros de carga. Nessas circunstâncias, o campo elétrico alternante da radiação incidente interage com a molécula, originando os espectros. De outra forma, pode-se dizer que o espectro de absorção no infravermelho tem origem quando a radiação eletromagnética incidente tem uma componente com freqüência correspondente a uma transição entre dois níveis vibracionais^[8].

As freqüências de vibração de uma ligação química estão relacionadas, numa primeira aproximação, com a força de ligação e a massa dos átomos em cada extremidade. Deste modo, cada freqüência de vibração pode ser associada a um tipo específico de ligação química.

Dois tipos principais de vibrações podem ocorrer a partir da absorção da radiação no infravermelho: estiramentos e deformações angulares. Uma vibração de estiramentos envolve uma variação contínua na distância interatômica ao longo do eixo da ligação entre dois átomos. As vibrações de deformação angular, na Figura 1, são caracterizadas pela variação do ângulo entre duas ligações e são classificadas em quatro tipos de vibrações fundamentais (que apresentam denominações características em relação ao movimento): deformação angular simétrica no plano e fora do plano, e deformação angular assimétrica no plano e fora do plano^[7].

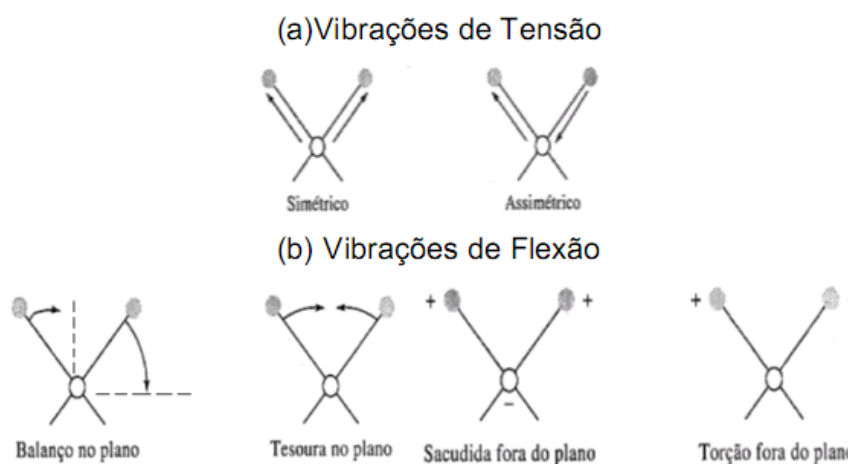


Figura 1. Tipos de vibrações moleculares. Nota: + indica um movimento saindo do plano da página em direção ao leitor; - indica um movimento saindo do plano da página se afastando do leitor.

Fonte: SKOOG;HOLLER;NIEMAN, 2002

Um espectrofotômetro de infravermelho funciona da seguinte forma: radiações em comprimentos de onda específicas são geradas e essas radiações entram em contato com a amostra que, por sua vez, irá interagir com a radiação incidente, gerando absorções em comprimentos de onda específicos, correspondente ao tipo de composto, ligação e interação existentes na amostra. Normalmente os espectros de infravermelho são registrados em transmitância versus número de onda (cm^{-1}).^[7]

A espectroscopia no infravermelho apresenta a impressão digital para algumas substâncias orgânicas. A absorbância em uma frequência particular é característica de um grupo funcional presente no composto químico, logo, pode ser utilizada para análise de amostras complexas, oferecendo oportunidades analíticas quase que ilimitadas.^[7]

Tem-se como exemplo de Tecnologia Analítica de Processos a espectroscopia de infravermelho, que pode ser usado para qualificar excipientes e princípios ativos pouco antes de entrar na linha de produção, durante a produção (produto intermediário) e como produto acabado. Os espectros de infravermelho são de caráter informativo sobre a estrutura e a qualidade, portanto este é um método eficaz de reduzir as incertezas sobre as possíveis causas de falha ou má qualidade durante a produção. Cada vez que o excipiente ou um dos ingredientes não apresentar seus requisitos de qualidade no momento do uso, medidas imediatas podem ser tomadas.

Uma das principais vantagens da espectroscopia no infravermelho é o baixo custo, em relação às técnicas cromatográficas, pois é uma técnica rápida, não destrutiva, de aplicação rápida. Das técnicas espectroscópicas talvez a NIRS seja a que apresenta maior aplicações no monitoramento de processos farmacêuticos. O emprego da espectroscopia NIR para controle de matérias-primas em processos de manufatura pode ser considerado como “a seqüência lógica” para o monitoramento deste processo, chegando a ser uma técnica recomendada pela própria agência americana FDA (“*U.S. Food and Drugs Administration*”)^[4].

1.5.1 Lei de Lambert-Beer

Na espectroscopia no infravermelho a obtenção do espectro é feita nos medicamentos sólidos por reflectância ^[8], conforme esquematizado na Figura 2.

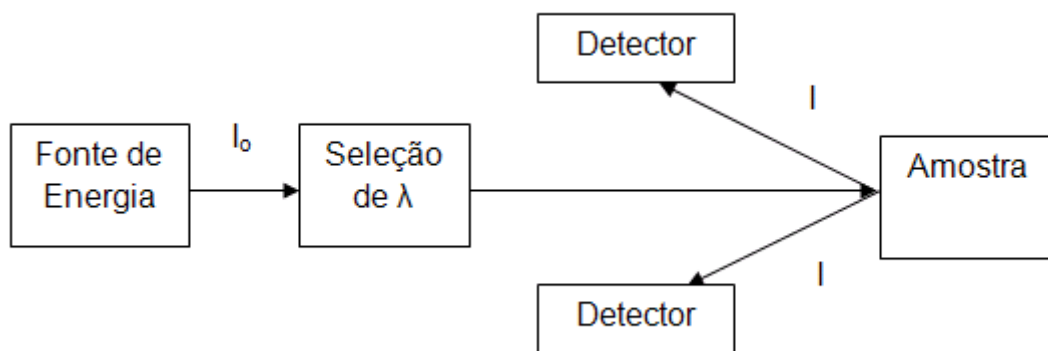


Figura 2. Esquema de como ocorre a reflectância.

Segundo a Lei de Lambert-Beer, a quantidade de radiação absorvida está relacionada com a concentração (c) da espécie absorvente. Esta relação linear permite o uso de medições absorvância (A) para previsão de concentrações. A lei de Lambert-Beer é, dada por:

$$A = \epsilon bc$$

Onde: ϵ = coeficiente de absorvidade (para um dado comprimento de onda);

b = comprimento do percurso óptico;

c = concentração da espécie absorvente.

Os espectros de amostras em forma de comprimido não requerem amostra preparação, como pulverização, homogeneização e peneiração ^[10].

1.5.2 Espectroscopia de Infravermelho de Reflectância Difusa

Na reflectância difusa a energia que penetra numa partícula ou num aglomerado de partículas é refletida em todas as direções. A reflectância difusa mede a razão entre a intensidade da luz refletida a partir da amostra, ou seja, a

porção de radiação que penetra na superfície da amostra e não é absorvida, mas refletida, e a intensidade da luz incidente.

A espectroscopia de infravermelhos de reflectância difusa por transformada de Fourier, DRIFT (*Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy*) , quando a radiação penetra na amostra, pode ser refletida da superfície de uma partícula ou ser transmitida através desta. A radiação refletida da superfície é tipicamente perdida. A radiação infravermelha que passa através da partícula pode ser refletida na próxima partícula ou transmitida através desta. Este efeito de transmissão-reflexão pode ocorrer várias vezes na amostra. Assim, a radiação incidente é dispersa em todas as direções num largo ângulo. Por último, a energia da radiação infravermelha dispersa é recebida num espelho esférico e reunida no detector.

A transmitância e a reflectância relacionam-se com a absorvância (A), sendo normalmente representadas como A versus número de onda (cm^{-1}).

$$A = -\log(I/I_0) = -\log T = \log(1/R)$$

2 OBJETIVOS

Propor a aplicação da Tecnologia de Processos Analíticos (Process Analytical Technology - PAT) em rotinas da indústria farmacêutica buscando, simultaneamente, melhorar a qualidade do produto, aumentar a confiabilidade e a compreensão do processo.

Descrever um conjunto de ferramentas PAT que podem ser utilizadas para o controle e garantia da qualidade do processo de fabricação de medicamentos, durante toda sua linha de produção.

Utilizar metodologias analíticas simples, como a espectroscopia de Infravermelho, para adquirir dados do medicamento em tempo real para o controle total da produção. E com a aplicação das cartas multivariadas controlar as conformidades de todos os componentes presentes nas formulações farmacêuticas.

3 ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UM ANALISADOR DE PROCESSO

Para analisadores de controle de qualidade e otimização de processo é necessário um estudo cauteloso de viabilidade técnica, levando-se em conta a confiabilidade, os custos de implantação e da manutenção do sistema de análise completo.

Um analisador de processo pode constituir-se numa aplicação da PAT muito útil na indústria farmacêutica, por este motivo é apresentado na seqüência deste trabalho um exemplo de analisador de processo, recentemente desenvolvido no Brasil, cujos conceitos e etapas podem ser facilmente transpostos para a grande maioria das etapas unitárias da indústria farmacêutica descritas anteriormente.

Através da Figura 3, fez-se uma análise comentada de cada etapa necessária para a implantação de um analisador à planta fabril.

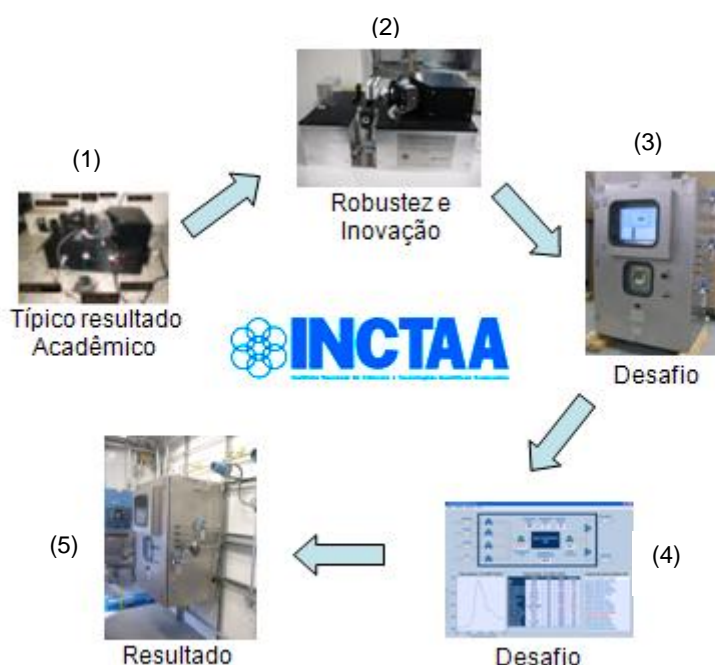


Figura 3. Fluxo para a implantação de um analisador de processo
Fonte: Célio Pasquini, UNICAMP, 2011

- (1) Protótipo de Laboratório – Em laboratório é desenvolvido um protótipo em cima de um método analítico proposto e avaliado a exatidão e precisão dos resultados. O objetivo é obter resultados satisfatórios a partir de um analisador de bancada completamente automatizado.
- (2) Avaliação da Robustez – O analisador deve ser estável, mesmo quando submetido a variações instrumentais ou ambientais (temperatura, umidade, pequenas variações na quantidade dos componentes na obtenção de um produto industrial, etc.). O instrumento de análise deve ser estável a estes tipos de parâmetros, pois essas variáveis induzem a erros que podem ser significativos nos resultados. Por isso durante o desenvolvimento da metodologia, é feito testes para avaliar se o desempenho do instrumento não diminuirá diante possíveis variáveis. Também é avaliada a estabilidade do analisador quanto ao seu funcionamento contínuo.
- (3) Adequação ao chão de fábrica – Depois da avaliação e aprovação, começa a etapa da instalação do analisador em uma unidade industrial. Para isso são estudadas as medidas de segurança que devem ser tomadas, pois o analisador deve trazer apenas benefícios para a fábrica e nenhum risco. Alguns cuidados que devem ser considerados:
 - a) Proteção contra danos aos seus componentes ópticos e eletrônicos, que podem ser danificados por poeira, umidade, etc.
 - b) Deve ser bem acondicionado devido a variações de temperatura, para garantir a preservação dos componentes ópticos e eletrônicos;
 - c) Proteção contra riscos de incêndio e explosão, que podem ser provocados por descargas elétricas.

Muitas vezes os analisadores são acondicionados em gabinetes fechados, com o intuito de satisfazer todas as necessidades de segurança.

- (4) Interfaceamento com o software amigável – Para controlar o instrumento de análise é adaptado a ele um computador que através de um software adequado converterá os sinais do detector do analisador, por cálculos, em resultados numéricos. Para monitoramento dos parâmetros pode ser empregadas um software que forneça carta de controle univariada.
- (5) Implantação na planta fabril – Após a adequação ao ambiente industrial, o analisador deverá ser avaliado em condições reais. Para isso o analisador é instalado na indústria e testado por um período contínuo determinado, assim seu desempenho será novamente avaliado, quanto à sua precisão e exatidão dos resultados previstos.

Então com a aprovação da avaliação industrial deve ser elaborado um relatório com todas as informações do protótipo (materiais, tamanho, etc.) e de cada etapa do processo de implantação (resultados obtidos, dificuldades encontradas, etc.). Assim é feito as especificações do analisador.

A Figura 4 representa as etapas da construção de um analisador de hidrocarbonetos desenvolvido na UNICAMP. De acordo com Aerenton Bueno, o método convencional para análise da qualidade da gasolina e de outros derivados de petróleo consiste em coletar uma amostra do produto e levá-la ao laboratório para a realização de testes, o que demanda algumas horas. A alternativa a essa prática é instalar um analisador na linha de produção. Ocorre, porém, que os equipamentos disponíveis no mercado funcionam de forma pré-definida na área de produção. Para calibrá-los é necessário usar amostras de gasolina cujas propriedades já são conhecidas, que servem como padrão das análises ^[12].



Figura 4. Analisador de hidrocarbonetos acondicionado de maneira segura para não sofrer danos e nem gerar riscos à indústria petroquímica.
Fonte: Célio Pasquini, UNICAMP, 2011

4 PROPOSTA TECNOLÓGICA

A produção de medicamentos é constituída por um conjunto de processos complexos que estão sujeitos as leis e controles rigorosos para garantir a qualidade dos medicamentos segundo a sua aplicação. O controle rigoroso destes processos, além de gerar custos altos na produção, não garante plenamente a ausência de não conformidades nos medicamentos. E qualquer não conformidade deve ser rigorosamente investigada e os medicamentos devem ser descartados, gerando aumento de custo na produção.

Neste trabalho são avaliadas duas propostas de implementação da Tecnologia Analítica de Processos (PAT) que podem ser utilizadas na linha de produção de medicamentos, correlacionando Boas Práticas de Fabricação e Controle com ferramentas que asseguram qualidade ao produto e controle de todo o processo.

Quer-se provar que a melhor maneira para que minimizar os riscos de não conformidade é com a introdução das ferramentas PAT. A introdução da espectroscopia de infravermelho, como analisador de processo, ajustada a todas as etapas de fabricação para detectar possíveis variáveis que possam intervir na qualidade do produto final é eficiente e eficaz. É possível em tempo real de produção detectar qualquer parâmetro que ponha em risco a produção do medicamento, tais como:

- contaminação inesperada do produto, que possam a vir causar danos à saúde;
- erro na concentração do fármaco, que resultará em tratamento ineficaz ou efeitos adversos graves.

A utilização da espectroscopia no infravermelho em conjunto com rotinas computacionais adequadas permitirá as indústrias monitorar os seus processos continuamente e automaticamente em tempo real, com a coleta de dados preliminares assegurando a identidade, a eficiência e características de pureza para o qual o medicamento foi desenvolvido.

4.1 Proposta Teórica: Desenvolvimento e Implantação do PAT na Indústria Farmacêutica

Como a PAT é um conjunto de ferramentas, é necessário que se faça uma ligação entre elas, para que o controle de qualidade no processo seja eficaz.

Para implementação da PAT na indústria farmacêutica é necessário que haja um estudo minucioso de quais parâmetros serão analisados no medicamento, e quais os resultados esperados. Para isso, é feita uma coleta de dados através de análises laboratoriais das amostras em diversas fases da linha de produção. As informações analíticas obtidas são então usadas como padrões e transformadas em modelos matemáticos, para que os resultados na linha sejam de fácil compreensão. As etapas do desenvolvimento do processo estão esquematizadas na Figura 5.

Inicialmente os resultados coletados passam por um pré-tratamento, onde se escolhe a forma mais representativa dos dados da análise. Esta etapa exige bastante cuidados, pois a base de dados deve ser confiável e estar sempre disponível. Os resultados devem estar organizados de forma a permitir o tratamento destes dados, para possíveis análises.

Para que os dados obtidos sejam convertidos em informações é preciso que sejam representativos, interpretáveis, oportunos e seguros. Então, em um programa é feito uma redução de dados multidimensionais por métodos de regressão, como a análise de componentes principais (PCA) - um método que tem por finalidade básica, a análise dos dados usados visando sua redução, eliminação de sobreposições de dados. É feito uma calibração das análises no processo, onde elas fornecerão informações de vários parâmetros ao mesmo tempo. Tendo-se um agrupamento dos dados de acordo com as propriedades específicas, o próximo passo é correlacionar os dados com quantificáveis propriedades da amostra.

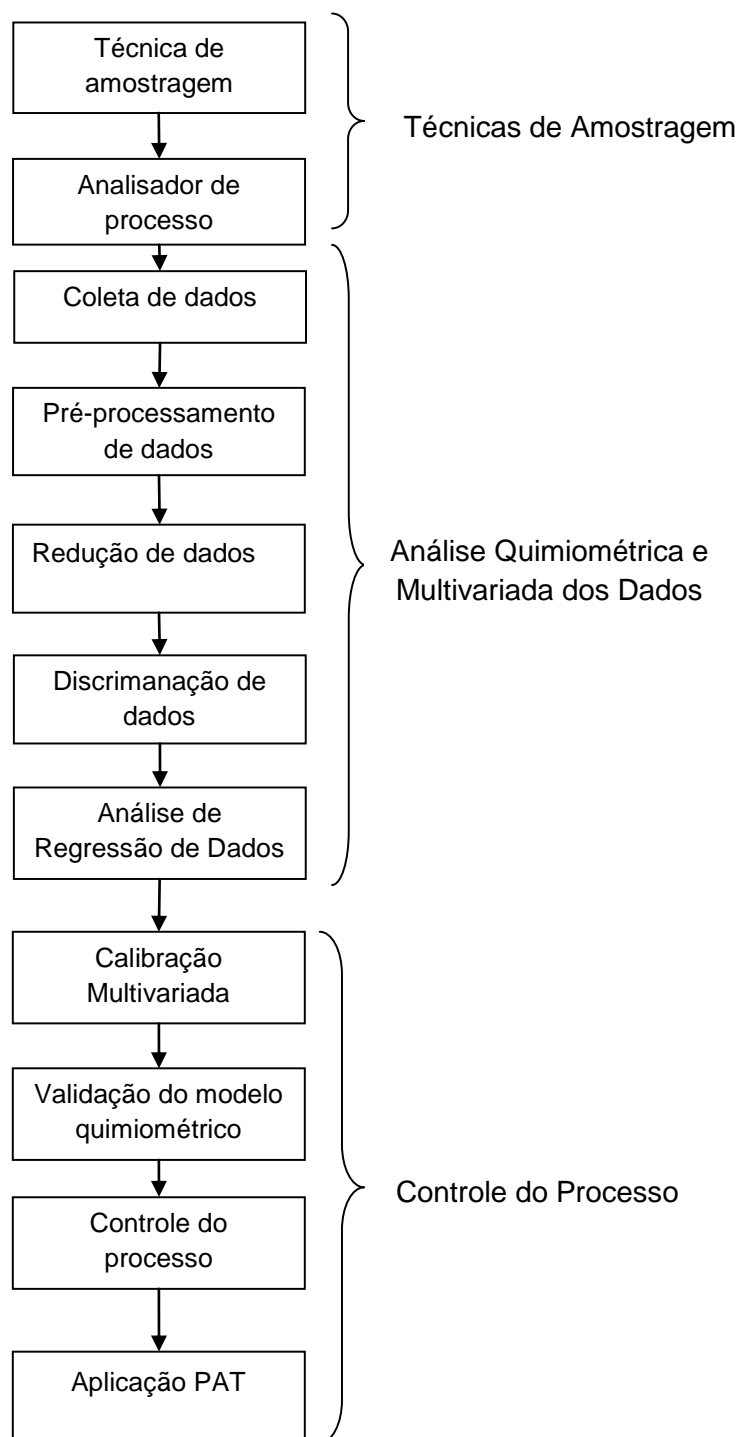


Figura 5. Passos para o desenvolvimento do PAT.

A etapa de validação da análise no processo testa o desempenho, a robustez do método analítico, assim como a apropriação e tratamento dos dados. Nesta etapa são feitas determinações dos componentes principais que afetam o processo.

Após a validação das análises, as mesmas são implantadas na linha para um melhor controle no processo. Assim quando houver quaisquer não conformidades a linha de produção é parada para resolução do problema, evitando assim a produção de lotes não conformes.

Depois do desenvolvimento, o próximo passo é a introdução das ferramentas PAT na linha de produção, para assegurar a identificação, a quantificação e controle de parâmetros físicos e químicos das substâncias envolvidas em cada etapa do processo de fabricação de um medicamento (da matéria-prima até o produto acabado) usa-se então análises de controle.

Exemplificou-se a aplicação da PAT em cima de uma planta de produção de um medicamento sólido, representada pela Figura 6, para que o controle seja monitorado simultaneamente em todo o processo, e especificou-se o que seria analisado nas diferentes etapas do mesmo. A linha de produção foi esquematizada em diagramas de blocos, e a análise de controle escolhida foi a espectroscopia por reflexão no infravermelho, por ser um analisador capaz de fornecer informações versáteis e multivariadas.

Para explicar os motivos da aplicação da espectroscopia no infravermelho como ferramenta PAT, partiu-se do fato que os analisadores já tenham sido calibrados e validados para a devida análise.

A partir da metodologia da espectroscopia no infravermelho sabe-se que a mesma não depende apenas da composição química da amostra, mas também de algumas propriedades físicas, tais como o tamanho, forma, distribuição de partículas e do grau de compactação da amostra. Claro, para que essas identificações sejam feitas é necessário uma validação de cada matéria-prima e produto, gerando um protocolo com os critérios de aceitação e o relatório final para aprovação do processo.

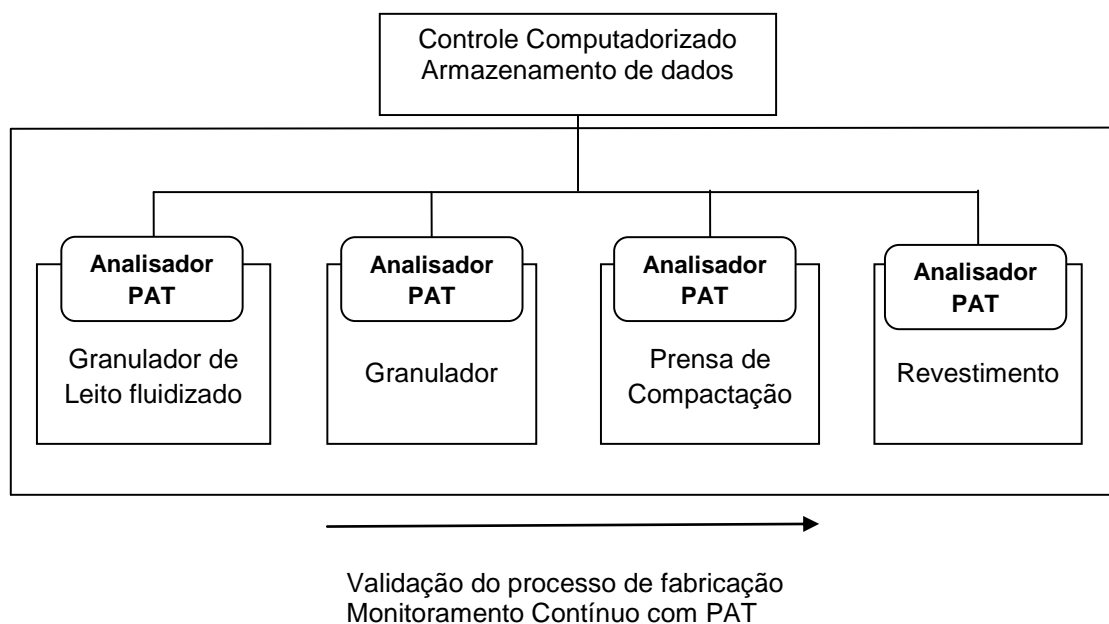


Figura 6. Aplicação da Tecnologia Analítica de Processos e Considerações de Validação (processo de fabricação de medicamento sólido).

O granulador de leito fluidizado é usado para aumentar a fluência das misturas sólidas com um tamanho de partícula maior, visando melhorar as propriedades da matéria-prima para os próximos processamentos. Nesta etapa pode-se colocar o analisador PAT para monitorar o tamanho da partícula, o teor de umidade e o ponto final de granulação. Embora esta etapa do processo não altere a composição química da mistura, afeta consideravelmente algumas propriedades físicas (tamanho do grão e teor de umidade) que são refletidos em um espectro no infravermelho.^[13,14,15]

O tamanho da partícula é um dos parâmetros físicos que influenciam os espectros, este acaba tornado um método eficaz para o controle desta variável. Para que os fármacos e os excipientes sejam misturados de uma maneira uniforme é fundamental que o tamanho das partículas de todos os pós sejam similares.

O teor de umidade deve ser controlado pelo fato da água provocar mudanças significativas nas propriedades que influenciam as dimensões do

crystal, solubilidade, entre outros. A espectroscopia no infravermelho é uma excelente alternativa comparada aos métodos tradicionais ^[10], como titulação Karl Fischer (KF) para a quantificação da umidade. Ambos os métodos produzem resultados confiáveis, porém através da espectroscopia no infravermelho os resultados demoram alguns segundos.

No granulador ocorre a mistura homogênea do princípio ativo e dos excipientes, pois o objetivo desta etapa é garantir a distribuição uniforme de todos os componentes do produto final, pois cada dose deve ter a quantidade correta do princípio ativo. Por ser uma etapa bastante importante há bastante investimento de tempo e trabalho neste processo. O controle das amostras é feito por coletas e analisadas em laboratório. Com o uso da análise por infravermelho é possível fazer este controle de mistura na linha de produção, sem coletas, as informações para análise serão detectadas por sensores e analisadas. Esses dados obtidos também informam o ponto final da mistura, ou seja, quando a mistura está homogênea. Isso resulta na diminuição do tempo de análise comparado aos outros métodos analíticos, como espectroscopia no UV-Visível. ^[16]

A prensa de compactação é utilizada na prensa de comprimidos pode influenciar fortemente algumas propriedades dos comprimidos, por exemplo, sua taxa de dissolução. A capacidade técnica da espectroscopia no infravermelho para extrair informações tanto física como química de espectros para amostras intacta, proporciona monitoramento da compactação. ^[10,17,18]

Tanto na prensa de compactação quanto no revestimento, que são as etapas finais do processo deve-se ter certeza da dosagem correta de todos os componentes que participam da formulação do medicamento principalmente do fármaco. Como o controle foi feito em todas as etapas anteriores do processo dificilmente os valores de fármacos e de excipientes serão diferentes do esperado, porém a verificação é necessária nestas etapas. Devido à capacidade da espectroscopia no infravermelho tem para a determinação de várias matérias-primas sem a necessidade de preparação das amostras, sua

aplicação é pode ser considerada eficaz, principalmente quando usada com o método do controle estatístico de processos.^[19,20]

Com a base PAT, o monitoramento em tempo real de qualquer outro processo da indústria farmacêutica pode diminuir a variabilidade do produto, reduzir o número de falhas em lotes e material de resíduos, e aumento da qualidade assegurada produção dos lotes.

Portanto, tem-se o analisador por reflexão no infravermelho como uma excelente ferramenta PAT. A inserção das ferramentas desta tecnologia é bastante viável, comparando com os possíveis gastos de descarte do medicamento, quando este não passa no controle de qualidade. Em relação as convencionais análises laboratoriais, a velocidade de análise e eliminação do manuseio manual da amostra são claros benefícios. Integridade da amostra é mais provável de ser mantido quando não é removido do processo. Medições podem ser feitas para dar uma indicação direta do progresso ou reação a composição de uma mistura em um determinado momento.

4.2 Proposta Prática: Desenvolvimento e Aplicação de Carta de Controle Multivariada no Controle de Processo na Indústria Farmacêutica

As cartas de controle multivariadas são cartas de controle estatístico, aplicadas no monitoramento do desempenho de processos. Com a crescente informatização dos processos industriais, tem-se verificado um aumento sensível na quantidade de informações disponíveis sobre variáveis de processo, que são fortemente correlacionadas. As cartas de controle multivariadas não permitem a identificação de quais são as causas especiais de variação que estão atuando em um processo fora de controle estatístico, mas ela processa e dispõe informações que podem ser utilizadas na identificação destas causas.

O controle estatístico de processo é uma ferramenta de grande utilidade, pois incorpora também o conceito de boas práticas de fabricação, além de fornecer informações imprescindíveis para a validação de processos, uma vez

que permitem a investigação detalhada de todos os pontos críticos de controle, diagnosticando as possíveis não conformidades em todas as etapas do processo, e de sinalizar as possíveis fontes desses desvios de qualidade possibilitando correções e interações com o processo.

A obtenção das cartas de controle multivariada na indústria farmacêutica baseadas no sinal analítico líquido (NAS - "*Net Analyte Signal*") que é proporcional à concentração do princípio ativo no medicamento. Com o uso do NAS é possível calcular um valor escalar livre de interferentes a partir do vetor sinal analítico (Figura 7), o que torna possível a construção de uma nova forma de calibração, em que o modelo multivariado pode ser representado em uma forma pseudo-univariada ^[21].

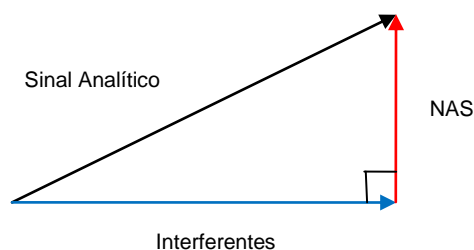


Figura 7. Representação geométrica da decomposição do sinal analítico.
Fonte: Rocha, 2007

As cartas então são construídas da seguinte forma: uma linha central, um par de limites de controle, um dos quais se localiza abaixo e outro acima da linha central, e os valores característicos marcados no gráfico que representa o estado do processo. Esses valores limites são identificados como: Limite Superior de Controle (LSC), que é determinado por três desvios padrões acrescido à média; e o Limite Inferior de Controle (LIC) que é o valor de três desvios padrões decrescido à média. A Figura 8 representa num mesmo gráfico, o mesmo processo em controle e fora de controle. ^[22]

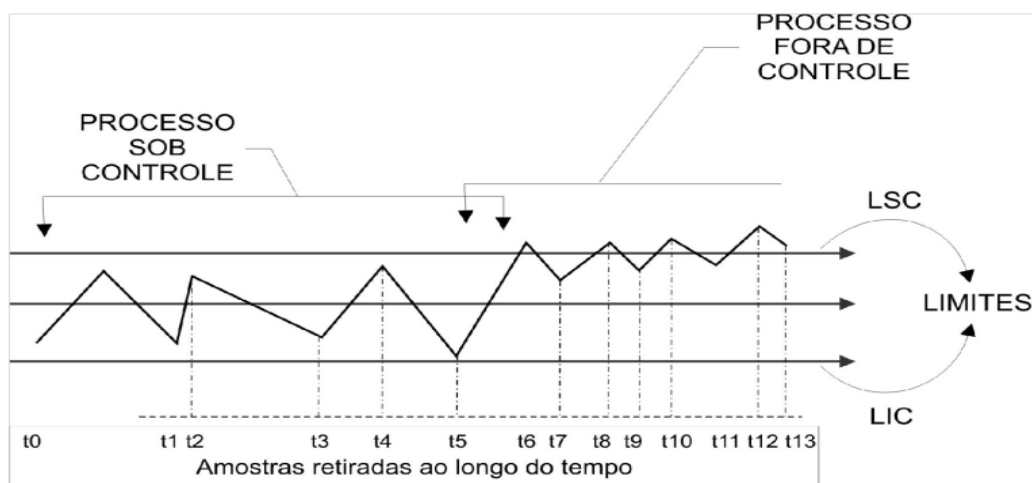


Figura 8. Representação gráfica de processos sob controle e fora de controle.
Fonte: Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 27, n.3, p.177-187, 2006

Para o entendimento da construção das cartas multivariadas temos:

- (I) O NAS: como já citado, neste caso trata-se do fármaco ou princípio ativo do medicamento, a substância que deverá exercer efeito farmacológico.
- (II) Interferentes: referem-se do placebo, ou seja, medicamento sem o fármaco, somente com os excipientes presentes.
- (III) Resíduo: trata-se de qualquer adulterante contido na amostra, como por exemplo, adição proposital de uma substância, degradação das matérias-primas, a presença de umidade ou de qualquer outro parâmetro.

O monitoramento simultâneo do NAS, interferentes e resíduos, é a grande vantagem do método. Dessa forma, temos dois casos: amostras que estão dentro ou fora de controle. As amostras que possuem seus valores de NAS, interferente e resíduos dentro dos limites estabelecidos pelas amostras em controle são consideradas dentro de controle, ou seja, se todos esses valores marcados estiverem dentro dos limites de controle, distribuídos aleatoriamente, o processo é considerado sob controle. Entretanto, qualquer

amostra que possuir pelo menos um valor fora do limite de qualquer um dos três parâmetros (NAS, interferentes e resíduos) ou apresentarem uma disposição atípica, o processo é julgado fora de controle.^[21,22]

Portanto, na produção de medicamentos a carta de controle é apresentada como um auxílio na aplicação do PAT, pois fornece uma linguagem comum para a análise do desempenho do processo, separando causas especiais de variação das comuns, como um guia para ações locais sobre o sistema. Assim o processo é ajustado para um tipo de produção previsível, com qualidade e custos adequados, não deixando que a situação de possibilidade de ocorrência de não conformidade perdure e acabe com uma possível reprovação do lote final. Obtendo-se assim como resultado medicamentos de melhor qualidade, de menor custo e aumento capacidade de produção do mesmo.

4.2.1 Tratamento de Dados

O experimento realizado visa apresentar o uso da espectrofotometria de infravermelho médio como ferramenta de monitoramento de propriedades relevantes de um medicamento durante a produção e seu processamento. Portanto, são necessárias amostras do excipiente e amostras do medicamento (fármaco + excipiente). No presente estudo o medicamento escolhido foi uma associação entre trimetoprima e sulfametoxazol (Figura 9), comercialmente conhecido como Bactrin. Como não foi possível acompanhar o processo real, o presente trabalho foi baseado na formulação de amostras sintéticas contendo ambos os fármacos e amostras comerciais do Bactrin, bem como outros genéricos e similares disponíveis no comércio local.

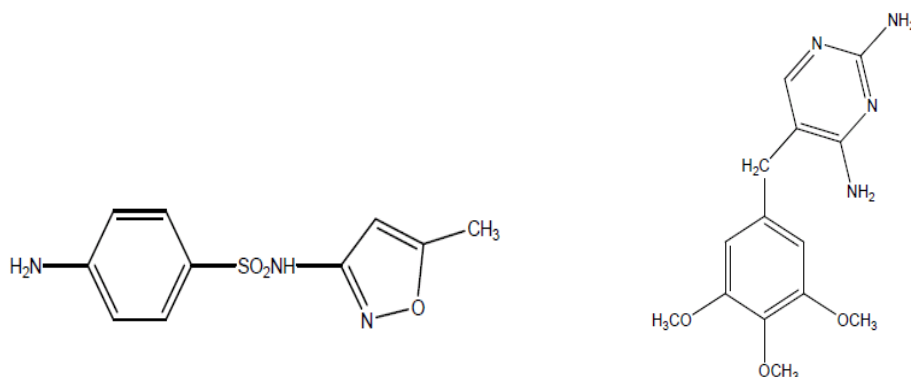


Figura 9. Fórmula estrutural do sulfametoxazol e trimetoprima (THE MERCK Index, 2001).

Neste trabalho foram apenas construídas e analisadas as cartas de controle multivariadas, sendo descritas a seguir as etapas necessárias para a aquisição dos dados que foram utilizados na construção destas cartas e que foram realizadas anteriormente ^[23].

I - Aplicativo Computacional

Espectros de Reflexão Difusa no Infravermelho Médio – DRITFS foram inseridos em ambiente MATLAB[®] versão 7.11.0 (The Math Works) com o programa PCA. Este programa foi usado para a seleção de variáveis e para a construção do modelo quimiométrico.

4.2.2 Resultados

A análise de componentes principais (PCA) da matriz placebo foi realizada para a construção do espaço dos interferentes no qual foram utilizadas 4 componentes principais. Através do PCA consegue-se explicar 99,99% da variância total dos dados.

Para o cálculo dos limites estatísticos da carta NAS utiliza-se somente amostras que estão dentro de controle. Essas amostras são organizadas em uma matriz denominada (R_{noc}) e possuem dimensão ($j \times Inoc$) em que “Inoc” é

o número de amostras dentro de controle e “j” o número de variáveis espectrais. É importante ressaltar que essas amostras não foram usadas para construir o espaço dos interferentes.^[21]

Na construção da carta NAS foram empregadas 7 amostras sintéticas conformes sendo seus espectros apresentados na Figura 9.

Utilizando-se da carta NAS, foram determinados os limites de confiança inferior e superior de concentração de sulfametoxazol nas amostras, com 95% de confiança, estipulados em $8,11 \text{ mg g}^{-1}$ e $11,75 \text{ mg g}^{-1}$, respectivamente, levando-se em conta a farmacopéia USP^[24] que considera a variação de $\pm 10\%$ da concentração do fármaco no medicamento comercial.



Figura 9. Espectros DRIFTS das 7 amostras de controle.

Para a construção dos espaços dos interferentes, o sinal é projetado em 3 vetores: NAS, interferentes e resíduos. A figura 10 mostra como foi feita a projeção no espaço dos interferentes, bem como dos resíduos.

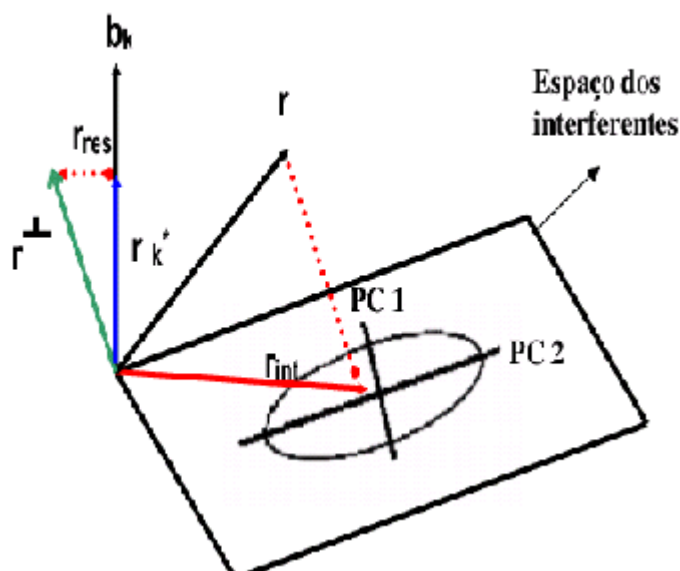


Figura 10. Representação da divisão do espectro (r) em quatro diferentes contribuições: r^\perp (NAS + resíduos), NAS (r_k^*), resíduos (r_{RES}) e interferente (r_{INT}).
Fonte: ROCHA, UNICAMP, 2007.

A figura geométrica que se aproxima de uma elipse mostrada no espaço dos interferentes da Figura 10 indica o limite tolerável nesse espaço para dizer se determinada amostra está sob ou fora de controle, enquanto que, os eixos representados dentro dessa figura representam as duas primeiras componentes principais obtidas pela PCA. Para a carta interferente, o limite de confiança foi calculado, obtendo-se o valor de 48, considerando 95% de confiança.

A carta resíduo baseia-se na parte do sinal que não é modelada pelo modelo e pelo limite estatístico-Q ^[25]. De acordo com a Figura 10, temos que o resíduo provém da decomposição do vetor que é ortogonal ao vetor interferente (r^\perp). Vale ressaltar que, a partir da decomposição desse vetor, temos como resultado o vetor NAS e o vetor resíduo. O limite de confiança para a carta resíduo foi calculado pela rotina, obtendo-se o valor de 0,43.

Com isto foram calculados os valores de cada carta para as amostras sob controle (conjunto de calibração) e para os dois conjuntos testes que serão apresentados e discutidos nas cartas a seguir.

Utilizando-se os espectros das 16 amostras sintéticas (Teste 1) apresentados na Figura 11, obteve-se os resultados da carta NAS conforme Figura 12.



Figura 11. Espectros das 16 amostras sintéticas com diferentes concentrações.

A partir da análise desta carta, Figura 12, verificou-se que apenas as amostras 1, 2, 3, 4, 5, 7 e 13 estão dentro do controle. As demais estão acima do LSC, portanto possuem maior dosagem do fármaco.

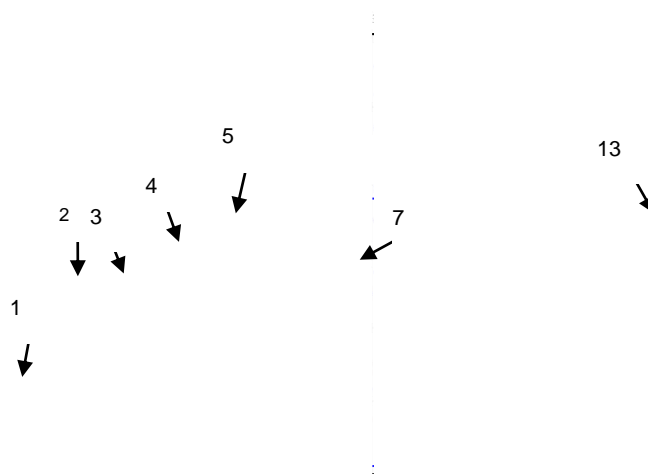


Figura 12. Carta de Controle NAS com amostras de diferentes concentrações.
Nota: ◆ amostras de controle; ▼ amostras sintéticas Teste 1.

Com os mesmos espectros das 16 amostras sintéticas (Teste 1) obteve-se a carta de interferentes, Figura 13, onde apenas a amostra 4 encontra-se dentro do limite de confiança.



Figura 13. Carta de Controle dos Interferentes.
Nota: ◆ amostras de controle; ▼ amostras sintéticas Teste 1

Para o conjunto Teste 1, ainda deve-se analisar a carta de resíduos, apresentada na Figura 14, onde as amostras 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 14, 15, e 16 estão dentro do limite de confiança.

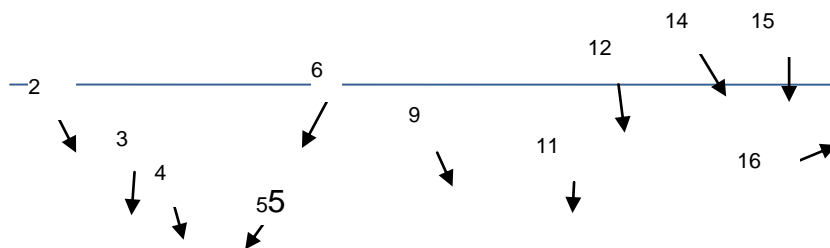


Figura 14. Carta de Controle dos Resíduos.
Nota: ◆ amostras de controle; ▼ amostras sintéticas Teste 1

Analisando simultaneamente as cartas de controle, e considerando que para a amostra ser considerada conforme ela deve ter todos os parâmetros verificados dentro dos limites das cartas, conclui-se que apenas a amostra 4 foi aprovada no conjunto Teste 1, e que as amostras 8 e 10 estão fora da especificação em todos os parâmetros.

Da mesma forma foram construídas as cartas de controle para os espectros, Figura 15, obtidos das amostras comerciais.



Figura 15. Espectros das 12 amostras comerciais com diferentes concentrações (Teste 2).

De acordo com a carta NAS das amostras comerciais (Teste 2), mostrada na figura 16, apenas as três primeiras amostras apresentam concentração acima do limite.

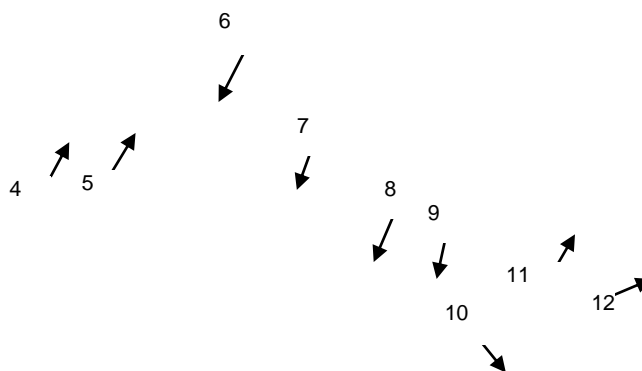


Figura 16. Carta de Controle NAS para amostras comerciais.
Nota: ♦ amostras de controle; ▼ amostras comerciais (Teste 2).

Já para as cartas de controle tanto dos interferentes (figura 17) quanto dos resíduos (figura 18), observou-se que todas as amostras do Teste 2 encontram-se acima do limite.

Figura 17. Carta de Controle dos Interferentes para amostras comerciais.
Nota: ♦ amostras de controle; ▼ amostras comerciais (Teste 2).

Figura 18. Carta de Controle dos Resíduos para amostras comerciais.
Nota: ◆ amostras de controle; ▼ amostras comerciais (Teste 2).

Assim, todas as amostras do Teste 2 foram classificadas como não conformes para o processo. Porém, o fato das amostras apresentarem valores de interferentes acima do limite de confiança não determina que as mesmas não contenham a concentração do fármaco dentro do limite aceitável. Neste caso tem-se um indicativo de que alguma substância além das utilizadas na produção das amostras sob controle está presente. De posse das bulas das amostras comerciais analisadas (Teste 2), verifica-se que essas usam outras matérias-primas além das usadas como excipientes nas amostras sintéticas (Teste 1), tais como: povidona, amido carboximetilsódico e dioctilssufosuccinato de sódio. Este resultado é esperado na análise de diferentes produtos comerciais, pois a composição dos excipientes varia de um fabricante para o outro.

Os resultados obtidos no estudo da espectroscopia na região do infravermelho (MIR) com refletância difusa e análise multivariada (PCA), para a construção de cartas de controle multivariadas para serem utilizadas no controle de qualidade de fármacos, permitiu concluir que estas cartas podem ser empregadas na identificação de produtos farmacêuticos conformes ou alterados. Por ser uma técnica baseada na similaridade das amostras,

qualquer adulteração tanto com relação aos fármacos quanto aos excipientes deverá ser sempre detectada.

5 VIABILIDADE ECONÔMICA

A Espectroscopia no Infravermelho aplicada na linha de produção como ferramenta de controle de qualidade é considerada uma técnica de baixo custo, quando comparada ao método de identificação de medicamentos tradicional: cromatografia líquida de alta eficiência.

Realizou-se o estudo da viabilidade econômica baseado nos reagentes usados para a identificação das amostras pela técnica tradicional já citada, HPLC.

Os reagentes necessários para a preparação da amostra para aplicação da técnica HPLC, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Amostras usadas na preparação da amostra e seus custos.

Amostras	Valor da Amostra
Metanol	143 reais/L
KOH PA	125 reais/ kg
Ácido Acético	168 reais/ 500mL

Fonte: Sigma- Aldrich

Para preparação da fase móvel foram usadas as seguintes amostras: água, acetonitrila e trietilamina, presentes na Tabela 2.

Tabela 2. Amostras usadas na preparação da fase móvel e seus custos.

Amostras	Quantidades (mL)	Valor da Amostra	Custo
Acetonitrila	400	390 reais/L	R\$ 156,00
Trietilamina	2	241 reais/ 2mL	R\$ 241,00

Fonte: Sigma- Aldrich

Portanto somente para a preparação da fase móvel gasta-se R\$ 397,00 reais com reagente, além do tempo gasto para preparar a amostra e da geração de resíduos que são considerados custos agregados na identificação do medicamento. É importante salientar que se deve considerar o fluxo da fase

móvel, para calcular o custo da análise para cada uma das amostras. Sabendo que o fluxo da fase móvel foi de 1mL/min e que cada análise teve uma duração de 30min, gastou-se 30mL para cada amostra, ou seja, teve-se um gasto de R\$ 29.63 somente da fase móvel.

Analisando os preços dos reagentes, verifica-se que a técnica da Espectroscopia de Infravermelho realmente é muito mais viável, pois de acordo com o orçamento realizado na Sigma-Aldrich, se gasta somente R\$ 290.00 na compra de 25g de KBr. Economiza-se portanto cerca de 65% com a técnica adotada para a identificação dos medicamentos.

6 CONCLUSÃO

A Tecnologia Analítica de Processo mostra-se bastante promissora na garantia e no controle de qualidade na fabricação de medicamentos, pois os métodos analíticos empregados são robustos e eficientes.

Com o controle do processo por meio de medições feitas ao longo do ciclo de produção, em tempo real, além de tornar o processo mais rápido e eficiente, torna-o mais lucrativo e não causa nenhum impacto ambiental.

Os melhores métodos de análise são os que podem ser incorporados a linha de produção já existentes, que permitem monitoramento em diferentes etapas do processo. As metodologias analíticas de espectroscopias no infravermelho podem resultar em controle univariados e multivariados. Cartas de controle univariadas obtidas por analisadores de processo permitem o monitoramento de muitas etapas e variáveis de processo independentes. Por outro lado as cartas de controle multivariadas empregando analisadores no infravermelho também podem ser aplicadas na linha de produção gerando dados confiáveis de forma simples e rápida, para a qualidade assegurada do medicamento.

Com a aplicação das cartas de controle multivariadas foi possível analisar diferentes amostras que continham o fármaco sulfametoxazol, componente majoritário da formulação do Bactrin. Obteve-se três cartas de controle: NAS (fármaco), interferentes (excipientes) e resíduos (qualquer fator adulterante), com seus respectivos limites. Sendo possível a identificação da única amostra dentro do controle, amostra 4 do Teste 1.

Em suma, na indústria farmacêutica qualidade é um fator de competitividade, e está sempre sob fiscalização permanente. A implementação da Tecnologia Analítica de Processos representa confiabilidade no processo, que é a principal forma de sustentação da indústria.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Ed. Fundação Calouste Gulbenkian. v.2 p.1154-1157; 1357-1358, 2001
2. Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Ed. Fundação Calouste Gulbenkian. v.1 p.3-255, 2001.
3. Dellareti, O. F.; Drumond, F. B. Itens de controle e avaliação de processos. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 1994.
4. Hinz, Dirk C. Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative, *Anal Bioanal Chem* (2006) 384: 1036–1042, 2005.
5. Trevisan M.G.; Poppi R.J.; Process Analytical Chemistry. *Química Nova*, 29, 1065-1071, 2006.
6. Févotte, G. et al. Applications of NIR spectroscopy to monitoring and analysing the solid state during industrial crystallization processes, *International Journal of Pharmaceutics* 273, 159-169, 2004.
7. Skoog, D.A.; Holler, F.J.; Niemann, T.A. *Princípios de Análise Instrumental*. 5.ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.
8. Silverstein, Robert M. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 7.ed. Rio de Janeiro : LTC, 2007.
9. Christian, D. G. *Analytical Chemistry*, John Willeys & Sons, 5.ed., 1994.
10. Yihong, Yisheng, Geoff. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. 1.ed., 2009.
11. Drago, Russell S. *Physical methods for chemists*. 2.ed. Philadelphia : Saunders, 1992.
12. Filho, Manuel A. Químico concebe no IQ analisador que checa a qualidade da gasolina. *Jornal da UNICAMP*. <http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/maio2011/ju495_pag6.php> Acesso em 12/11/2011
13. Muzzio, F. et al. Sampling practices in powder blending. *International Journal of Pharmaceutics* 155,153-178, 1997.
14. Blanco. M, Gozález Bañó, R. Bertran, E. *Talanta* 56, 203-212, 2002.

15. El-Hagrasy, A. et al. Near-infrared spectroscopy and imaging for monitoring of powder blend homogeneity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90 (9), 1228-1307, 2001.
16. Schirmer, Roger E. *Modern Methods of Pharmaceutical Analysis*, v. 2, 2. ed. CRC Press, Boca Raton, pp. 31–126, 1991.
17. Reich, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 1109–1143, 2005.
18. Brittain, H. G., *Spectroscopy of Pharmaceutical Solids*, Taylor & Francis Group, LLC, 2006.
19. Andersson, M. et al. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration, *Anal. Chem.*, 72, 2099–2108, 2000.
20. De Beer, T. et al. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *International Journal of Pharmaceutics* 417, 32– 47, 2011.
21. Rocha, Wéricson Fortunato de Carvalho. *Utilização do Sinal Analítico Líquido para Validação de Modelos de Calibração Multivariada através do Cálculo de Figuras de Mérito e de Cartas de Controle*. (Tese de Mestrado) UNICAMP, 2007.
22. Lima, A.A.N. et al. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 27, n.3, p.177-187, 2006.
23. da Silva, F.E.B. *Determinação simultânea de sulfametoxazol e trimetoprima em formulações farmacêuticas por ATR-FTIR e DRIFTS empregando calibração multivariada*. (Tese de Doutorado), UFSM, 2008.
24. *The United States Pharmacopoeia*. 25^a ed. rev., U.S.P. Convention: Rockville, 2002.
25. Jackson, J. E.; Mudholkar, G. S. *Technometrics*. 21, p. 341-349, 1979.
26. Rathore, A. S., Bhambure, R., Ghare, V., *Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products*. *Anal. Bioanal. Chem.* 398, 137–154, 2010.

27. FDA, Guidance for Industry PAT: A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. September 2004, USA, 2004.
28. Balboni, Mark L. Process analytical technology: Concepts and principles, *Pharm Technol* 27:54, 2003
29. Agalloco, J. P., Callerton, F. J. Validation of Pharmaceutical Process. 3.ed., 2007.
30. Blanco, M et al. Analytical Control of pharmaceutical production steps by near infrared reflectance spectroscopy, *Analytical Chimica Acta*, 392: 237-246, 1999.
31. Blanco, Met al. Development and validation of a near infrared method for the analytical control of a pharmaceutical preparation in three steps of the manufacturing process, *Fresenius J Anal Chem*, 368 : 534–539, 2000.
32. Muzzio F.J. et al. Sampling and characterization of pharmaceutical powders and granular blends. *International Journal of Pharmaceutics* 250:51-64, 2003.
33. Drago, Russell S.; *Physical methods for chemists*. 2nd ed. Philadelphia : Saunders, 1992.

ANEXO A

I - Reagentes

Utilizou-se água destilada e deionizada em uma coluna trocadora de íons convencional (condutividade máxima de $0,6\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) e purificada em um sistema Milli-Q[®], com resistividades final de $18,2\text{M}\Omega\text{cm}$.

Na determinação das amostras por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foram utilizados os solventes: metanol grau HPLC (Merck), acetonitrila grau HPLC (Merck) e trietilamina (Vetec). Também foram utilizados: hidróxido de potássio P.A. (Vetec), ácido acético glacial P.A. (Vetec).

Para a aquisição do espectro denominado “branco” na determinação das amostras por DRIFTS foi utilizado KBr (Vetec).

II - Amostragem

O experimento foi realizado com 23 amostras sintéticas contendo sulfametoxazol e trimetoprima em diferentes concentrações que variaram de $604,30\text{-}856,12\text{ mg g}^{-1}$ e $80,33\text{-}241,00\text{ mg g}^{-1}$, respectivamente. Além destas, foram adquiridas no comércio local 12 amostras comerciais contemplando medicamentos éticos, genéricos e similares.

Para a formulação das amostras sintéticas o sulfametoxazol e a trimetoprima foram adquiridas da empresa Henrifarma (São Paulo, Brasil). Já o veículo (excipiente) do medicamento foi constituído por amido e estearato de magnésio, ambos cedidos pelo laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UFSM.

Para a realização das curvas analíticas por HPLC foram utilizados padrões certificados cedidos pela Farmacopéia Brasileira.

Para a construção das cartas de controle empregou-se os dados referentes apenas ao sulfametoxazol que constitui o componente majoritário da formulação farmacêutica em estudo. Entretanto pode-se construir um conjunto de cartas para a trimetoprima através do mesmo procedimento.

Das 23 amostras sintéticas 7 foram usadas para calibração (amostras controle) e 16 para validação (conjunto de amostras Teste1), sendo apenas uma amostra deste conjunto semelhante as amostras controle. Além disso, para a construção da carta dos interferentes, utilizou-se 6 amostras somente com os excipientes amido e estearato de magnésio. Já as 12 amostras comerciais foram utilizadas na validação (conjunto de amostras Teste 2).

III - Preparo das Amostras

As amostras foram pesadas em uma balança analítica Shimadzu (modelo AY220), com resolução 0,0001g e carga máxima de 220g.

As amostras sintéticas e comerciais foram submetidas à moagem criogênica (moinho criogênico Spex Certiprep Model 6750 Freezer/Mill) para misturar os componentes e padronizar o tamanho da partícula, utilizando a seguinte programação: ciclo de pré-congelamento de 2 min, ciclo de moagem de 2min e velocidade de 15rpm.

IV - Método de Referência

A determinação das substâncias ativas foi realizada num cromatógrafo líquido Série Agilent 1100 equipado com bomba Agilent modelo G1311A, detector por arranjo de diodos Agilent modelo G1315B e amostrador automático modelo G133A ALS. Os cromatogramas foram coletados em 254nm e as áreas dos picos integradas, automaticamente, pelo programa CHEMSTATION®. A separação foi feita à temperatura ambiente usando coluna

Zorbax[®] SBC-18 (250mm x 4,5mm, tamanho da partícula 5µm). Como coluna guarda foi utilizada a coluna Zorbax[®] SBC-18 (12,5mm x 4,5mm, tamanho da partícula 5µm).

Para preparar a fase móvel, foram misturados 1400mL de água, 400mL de acetonitrila e 2mL de trietilamina (pH da mistura ajustado para 5,9±0,1) e o volume completado com água.

As determinações das concentrações de sulfametoxazol e de trimetoprima foram segundo metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 4^a edição. A quantidade de cada fármaco presente nas amostras sintéticas foi calculada a partir de uma curva analítica. O mesmo procedimento foi usado para determinação da concentração das amostras sintéticas.

V - Aquisição do Espectro Infravermelho Médio

Com o objetivo de construir cartas de controle multivariadas, utilizou-se a análise de Reflexão Difusa no Infravermelho Médio – DRITFS (*Diffuse Reflectance Infrared Spectroscopy by Fourier Transform*), sendo empregado um espectrofotômetro NICOLET (modelo Magna 550) com acessório de refletância difusa PIKE Technologies, conforme parâmetros especificados na Tabela 1.

Tabela 1. Instrumentação e regiões empregadas na aquisição dos espectros por DRIFTS.

Parâmetros	Condições
Região Espectral	600 – 4000 cm ⁻¹
Detector	DTGS – Detector de Sulfato de Triglicina Deuterada
Divisor de Feixes	KBr
Varreduras	16
Resolução	4 cm ⁻¹

Antes da obtenção dos espectros de cada amostra, foi coletado um espectro de referência. Para tal, foi adquirido um espectro de KBr, disposto na superfície do acessório. Após cada espectro de referência, as amostras foram dispostas no compartimento e submetidas à análise.