

DETERMINAÇÃO DE CLORIDRATO DE FLUOXETINA EM MEDICAMENTOS POR ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

DETERMINATION OF FLUOXETINE HYDROCHLORIDE IN DRUGS BY VIBRATIONAL SPECTROSCOPY IN INFRARED WITH FOURIER TRANSFORMED

Cleber Ricachenevsky cleber_ri@yahoo.com.br

Mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade do Vale do Paraíba (São José dos Campos/Brasil).

Douglas Cubas Pereira douglas.cubas@hotmail.com

Graduado em Engenharia Ambiental e Sanitária pela Universidade do Vale do Paraíba (São José dos Campos/Brasil).

Andreza Ribeiro Simioni simioni@univap.br

Doutora em Química pela Universidade de São Paulo (São Paulo/Brasil).
Coordenadora do Programa de Mestrado em Bioengenharia da Universidade do Vale do Paraíba (São José dos Campos/Brasil).

Milton Beltrame Junior beltrame@univap.br

Doutor em Química pela Universidade de São Paulo (São Paulo/Brasil).
Professor na Universidade do Vale do Paraíba (São José dos Campos/Brasil).

Kumiko Koibuchi Sakane kumiko@univap.br

Doutora em Física pelo Instituto Tecnológico de Aeronáutica (São José dos Campos/Brasil).
Professor na Universidade do Vale do Paraíba (São José dos Campos/Brasil).

RT&T | a. 11 | n. 1 | p. 149-169 | jan./jun. 2020

Recebido em: 16 de agosto de 2019 | Aprovado em: 3 de dezembro de 2019

Sistema de Avaliação: Double Blind Review | DOI: <https://doi.org/10.25112/rtt.v11i1.2303>

RESUMO

A depressão está atualmente entre as doenças mais prevalentes do planeta, interferindo drasticamente na qualidade de vida dos indivíduos. Os medicamentos antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina são bastante eficazes e com baixo problema de aceitação e extremamente seguros para uso, sendo da linha da frente no tratamento antidepressivo. O amplo uso de cloridrato de fluoxetina nos últimos anos tem requerido o desenvolvimento de métodos de análise, e este trabalho propõe avaliar qualitativamente, através da espectroscopia infravermelha com Transformada de Fourier (FT-IR), medicamentos de referência, genéricos e similares com o princípio ativo cloridrato de fluoxetina, fora e dentro do prazo, para averiguar o grau de alteração com o decorrer do tempo. Foram confeccionadas 41 pastilhas em KBr e extraídos os espectros na faixa de 4000 a 700 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} , no modo de transmissão, com 32 varreduras à temperatura controlada de 18 a 20°C. Foi utilizado o espectrofotômetro Spectrum GX FT-IR da Perkin-Elmer, os espectros foram pré-processados com Spectrum 5.2 utilizando correções de linha de base, suavização espectral utilizando algoritmo *Savitzky-Golay* com 9 pontos e normalização. A banda analítica em 1334 cm^{-1} que corresponde à vibração do estiramento da ligação C-F foi utilizada para identificação do princípio ativo nos medicamentos comerciais e acompanhada para estudo de degradação do medicamento com o tempo. As principais diferenças nos espectros infravermelhos dos medicamentos dentro e fora do prazo de validade foram as intensidades das bandas. A redução nas absorções foi observada em todos os grupos analisados. Os resultados obtidos mostram que a técnica de espectroscopia no infravermelho- FTIR é viável para análise qualitativa, por se tratar de uma técnica simples, rápida e de baixo custo, gerando resultados precisos.

Palavras-chave: Espectroscopia infravermelha. Fluoxetina. Inibidor seletivo da recaptação da Serotonina. Controle de qualidade.

ABSTRACT

Depression is currently among the most prevalent diseases on the planet, drastically affecting the quality of life of individuals. Antidepressant drugs that inhibit serotonin reuptake are quite effective and have a low acceptance problem and are extremely safe to use, being at the forefront of antidepressant treatment. The widespread use of fluoxetine hydrochloride in recent years has required the development of methods of analysis, and this work proposes to evaluate qualitatively, through Fourier Transform Infrared spectroscopy (FT-IR), reference drugs, generics and similar with the principle active fluoxetine hydrochloride, outside and within the time limit, to analyze the degree of change over time. 41 KBr tablets were made and the spectra in the range 4000 to 700 cm^{-1} were extracted, with a resolution of 4 cm^{-1} , in transmission mode, with 32 sweeps at a controlled temperature of 18 to 20°C. Perkin-Elmer's Spectrum GX FT-IR spectrophotometer was used, spectra were pre-processed with Spectrum 5.2 using baseline corrections, spectral smoothing using 9-point *Savitzky-Golay* algorithm and normalization. The 1334 cm^{-1} analytical band, which corresponds to the stretching vibration of the C-F bond, was used to identify the active principle in commercial drugs and followed up to study the degradation of the drug over time. The main differences in the infrared spectra of drugs within and beyond the expiration date were the band intensities. The reduction in absorptions was observed in all groups analyzed. The results obtained show that the infrared-FTIR spectroscopy technique is feasible for qualitative analysis, as it is a simple, fast, and low-cost technique, generating accurate results.

Keywords: Infrared Spectroscopy. Fluoxetine. Selective serotonin reuptake inhibitor. Quality control.

1 INTRODUÇÃO

A depressão atualmente está entre as doenças mais prevalentes no planeta (FRIEDRICH, 2017). A qualidade de vida dos indivíduos tem um decaimento drástico, por ser uma doença crônica e que provoca, em muitos casos, a incapacidade (DOOLEY; KUNIK, 2017). A Organização Mundial de Saúde (OMS) indica que 13-20% da população mundial apresentam sintomas depressivos, sendo 2-3% desse total atribuídos a pessoas com transtornos afetivos graves, dos quais 15-30% cometem suicídio ou são potenciais suicidas, que mesmo utilizando terapia medicamentosa, 30% destes pacientes com o diagnóstico para depressão não respondem à farmacoterapia devido a vários fatores, entre eles, o tempo de latência do medicamento e os seus efeitos adversos, os quais levam inúmeros indivíduos a abandonar o tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 2017). O organismo normalmente não é influenciado de maneira destacada por nenhuma droga antidepressiva, e estas apenas irão corrigir situações de funcionamento anormal (BRAKOWSKI *et al.*, 2017).

Segundo Lochmann e Richardson (2019), os antidepressivos da recaptção da serotonina (ISRSs) são medicamentos bastante eficazes, com baixos problemas de aceitação e extremamente seguros para uso, sendo medicamentos da linha da frente no tratamento antidepressivo, isto levou a torná-los os medicamentos mais comercializados e conhecidos no mundo por meio do Prozac®, conforme Williams (2018).

O cloridrato de fluoxetina é o protótipo dos fármacos antidepressivos que inibem seletivamente a recaptura de serotonina de forma potente, o que resulta uma potencialização da neurotransmissão serotoninérgica (PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018). O amplo uso de cloridrato de fluoxetina nos últimos anos tem requerido o desenvolvimento de métodos de análise, não somente destinados para o controle de qualidade nas preparações farmacêuticas, mas também para fluídos biológicos (MOREIRA, 2016). Por ser a espectroscopia vibracional no infravermelho uma técnica rápida de ser executada, com alta sensibilidade, muito segura e de baixo custo (DEPCIUCH *et al.*, 2017, LAWSON *et al.*, 2018), esta poderá ser empregada no controle de qualidade do cloridrato de fluoxetina na indústria farmacêutica, sendo que a capacidade de discriminar diferentes tipos de medicamentos consiste em uma vantagem do FTIR sobre outras técnicas (DE ROSSI; DE LIMA, 2019). A indústria farmacêutica é obrigada a realizar vários testes e manter rigoroso controle para garantir e manter a qualidade do medicamento, sendo que essa qualidade não é apenas consequência comercial, mas também lícita e moral (BRASIL, 1976; SCHUTTE *et al.*, 2017).

Segundo Costa e Gomes (2017) e Cipriani *et al.* (2018), quando os valores de princípio ativo apresentados pelos medicamentos diferem dos valores esperados, pode ocorrer falta de eficácia farmacológica devido a doses menores que as prescritas ou intoxicação devido a doses bem maiores que

as recomendadas, ocorrendo muitas vezes complicações para manter o paciente aderido ao tratamento. Por apresentar grande potencialidade na caracterização e quantificação de distintos compostos químicos, a espectroscopia no infravermelho alcançou enorme desenvolvimento.

Inicialmente, a técnica de espectroscopia tinha sua utilização reduzida basicamente para identificação e quantificação de poucas espécies químicas em casos muito específicos (BALAN *et al.*, 2019). Segundo Kumar *et al.* (2018), a crescente aplicação da espectroscopia no infravermelho pode beneficiar o controle da qualidade, desde a indústria farmacêutica até a petroquímica, pois as análises realizadas com a técnica são capazes de afirmar a autenticidade, qualidade e características do composto em estudo.

A espectroscopia vibracional no infravermelho ocorre devido à interação da radiação infravermelha com a matéria. Como resultado, ocorre o acoplamento do campo elétrico oscilante da vibração molecular e o da radiação incidente. A radiação infravermelha converte-se, quando absorvida por uma molécula, em energia de vibração. As técnicas espectroscópicas infravermelhas têm sido bastante usadas em análises farmacêuticas qualitativas e quantitativas, avaliando-se princípios ativos e excipientes para obter as informações dos constituintes. A faixa de maior interesse para identificação e caracterização dos compostos orgânicos situa-se na região de 4000 a 400 cm^{-1} que corresponde a do infravermelho médio. (SAHAR *et al.*, 2019).

O espectro infravermelho é considerado a impressão digital de um composto químico pois cada composto apresenta seu espectro característico, o que permite identificar a presença de determinados constituintes. A intensidade de uma banda de absorção é proporcional à concentração do componente e, juntamente com a regra de seleção para infravermelho, os seus espectros podem ser utilizados para quantificação dos constituintes. A regra de seleção específica que, para ocorrer atividade de qualquer modo vibracional no infravermelho, deve apresentar a variação do momento dipolar durante a vibração (LARKIN, 2017).

O uso da espectroscopia vibracional no infravermelho –FTIR se destaca por utilizar pequena quantidade de amostra (1,0 mg de amostra para cada pastilha), por pequena geração de resíduos, pela rápida obtenção de espectros e por dispensar o uso de reagentes (DEPCIUCH *et al.*, 2017).

Este trabalho utiliza espectroscopia no Infravermelho como ferramenta analítica para identificação dos princípios ativos nos medicamentos comerciais e acompanhamento da estabilidade dos produtos, principalmente sua degradação ao decorrer do tempo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho consiste nas seguintes etapas principais:

(a) As pastilhas das amostras de medicamentos comerciais e do princípio ativo de cloridrato de fluoxetina foram preparadas e obtidos seus espectros infravermelhos no ano de 2009. Todos os medicamentos encontravam-se dentro do prazo de validade. As amostras analisadas foram divididas nas seguintes categorias: um medicamento da categoria genérico, quatro medicamentos da categoria similar e um medicamento do princípio ativo, totalizando 6 amostras.

(b) Após 5 anos, foram analisados os mesmos medicamentos que já se encontravam fora do prazo de validade. Prepararam-se as pastilhas das amostras de medicamentos comerciais e de princípio ativo de cloridrato de fluoxetina, todos já vencidos, e obtidos seus espectros infravermelhos no ano de 2014.

(c) Foi adquirido um medicamento da categoria referência para o cloridrato de fluoxetina, no ano de 2014, para o procedimento da escolha da banda analítica para identificação e quantificação do princípio ativo nos medicamentos comerciais, portanto, um total de 7 amostras foram utilizadas para a realização desta etapa.

(d) Foram calculadas as intensidades integradas ou áreas da banda analítica escolhida no item (c) para os medicamentos comerciais e para o princípio ativo, fora e dentro do prazo, para analisar o grau de alteração com o decorrer do tempo.

AMOSTRAS UTILIZADAS

Princípio ativo - A amostra do princípio ativo do medicamento cloridrato de fluoxetina foi comprada segundo a legislação vigente na Portaria 344/98 com procedimentos definidos na literatura (BRASIL, 1999; DO et al., 2017), utilizando-se uma RCE (receita de controle especial) em farmácia de manipulação devidamente autorizada a funcionar pela Vigilância Sanitária em Minas Gerais.

Medicamentos de referência, genérico e similar do cloridrato de fluoxetina – Foram adquiridos conforme prevê a legislação sanitária vigente, em drogarias autorizadas a funcionar pelos órgãos competentes nos estados de MG e RS.

Utilizaram-se, além de princípio ativo, 6 amostras comerciais sendo uma de referência (adquirida em 2014), uma de genérico e quatro de similares de cloridrato de fluoxetina; todas na apresentação de 20 mg de princípio ativo. As amostras foram monitoradas através do número do lote, data de fabricação e data de validade. Quatro amostras similares foram de laboratórios diferentes.

Pesagem das amostras comerciais e do princípio ativo – Foi pesada a quantidade de 1,0 mg de cada uma das 5 amostras de medicamentos comerciais (uma de genérico e quatro de similares) e mais um de princípio ativo, totalizando 6 amostras para posterior confecção da pastilha com KBr.

Para medicamento de referência, foram utilizadas as concentrações variadas de 0,6; 0,9; 1,2; 1,5 e 1,8 mg de amostra em 150 mg de KBr para obtenção da relação de linearidade entre a quantidade da amostra e a intensidade integrada da banda analítica.

Confecção das pastilhas de KBr – As amostras pesadas foram misturadas com 150 mg KBr, maceradas em almofariz de Agar e depois levadas para prensa a vácuo para obtenção de pastilha transparente. As pastilhas foram preparadas em triplicata totalizando 18 pastilhas. A tabela 1 mostra a quantidade das amostras, concentração da amostra em KBr e número de pastilhas.

Os experimentos se repetiram depois de 4 anos, preparando mais 18 pastilhas com as amostras já vencidas e fora de prazo, totalizando 36 pastilhas.

Acrescentou-se, no trabalho, mais 5 pastilhas de medicamentos de referência adquirida em 2014. A tabela 2 mostra as concentrações utilizadas.

Foram preparadas no total 41 pastilhas.

Os espectros foram obtidos utilizando espectrofotômetro Spectrum GX FT-IR da Perkin-Elmer.

TABELA 1 - Medicamentos comerciais e princípio ativo utilizados, concentração da amostra em KBr e número de pastilhas.

Amostra	Quantidade de KBr (mg)	Quantidade amostra (mg)	Número de pastilhas
MS1	150	1,0	3
MS2	150	1,0	3
MS3	150	1,0	3
MS4	150	1,0	3
PA	150	1,0	3
MG1	150	1,0	3

[*Legenda: MS1: Medicamento Similar 1; MS2: Medicamento Similar 2; MS3: Medicamento Similar 3; MS4: Medicamento Similar 4; PA: Princípio Ativo; MG1: Medicamento Genérico

TABELA 11. Medicamento de referência com concentrações diferentes em KBr

Quantidade de amostra (mg)	Quantidade de KBr (mg)	Número de pastilhas
0,6	150	1
0,9	150	1
1,2	150	1
1,5	150	1
1,8	150	1

Fonte: Os autores

OBTENÇÃO DOS ESPECTROS INFRAVERMELHOS DE FLUOXETINA (PRINCÍPIO ATIVO) E MEDICAMENTOS COMERCIAIS

Os espectros infravermelhos foram obtidos na faixa de 4000 a 700 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} , no modo de transmissão, com 32 varreduras à temperatura controlada de 18 a 20 °C. O espectrofotômetro utilizado foi o Spectrum GX FT-IR da Perkin-Elmer.

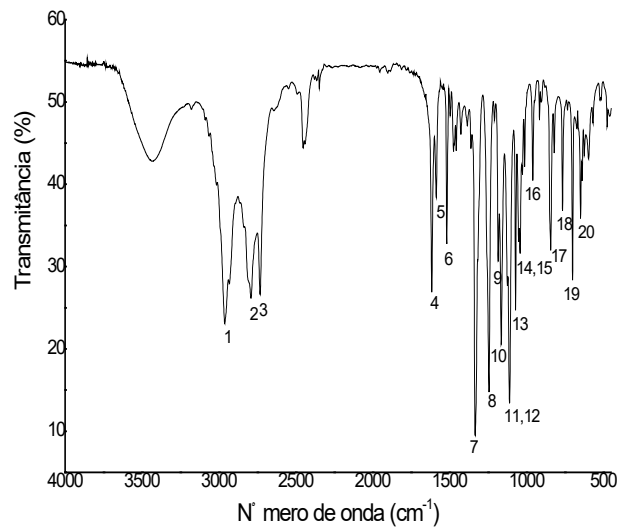
Os espectros em transmitância foram pré-processados com o software Spectrum 5.2, com correções de linha de base e suavização espectral utilizando algoritmo Savitzky-Golay com 9 pontos. Para os espectros em absorvância, foi acrescentada a normalização espectral para realização do cálculo das intensidades integradas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os espectros do princípio ativo de cloridrato de Fluoxetina dentro do prazo foram tratados em transmitância e em absorvância, conforme mostrados nas Figuras 1 e 2 respectivamente.

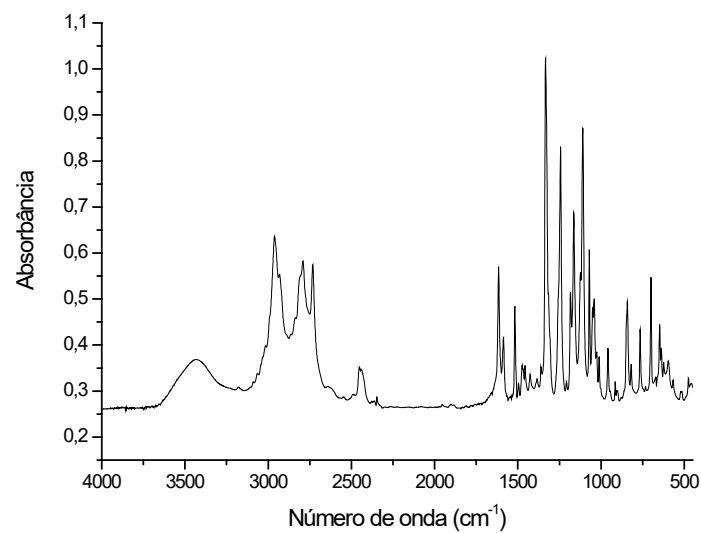
A transmitância é a razão entre a intensidade da radiação transmitida por uma amostra e a intensidade da radiação incidente, e a absorvância é o logaritmo decimal do inverso da transmitância (LARKIN, 2017).

FIGURA 1 - Espectro infravermelho de fluoxetina dentro do prazo em transmitância.



Fonte: os autores

FIGURA 2 - Espectro infravermelho de Fluoxetina dentro do prazo em absorbância.



Fonte: os autores

A atribuição vibracional para o cloridrato de fluoxetina baseou-se nas comparações com os compostos semelhantes apresentados na literatura (LARKIN, 2017; DO *et al.*, 2017).

O espectro no infravermelho de cloridrato de fluoxetina foi dividido em três regiões sendo a primeira de 4000 a 1700 cm^{-1} , a segunda de 1700 a 1000 cm^{-1} e a terceira de 1000 a 500 cm^{-1} . A região de 4000 a 1700 cm^{-1} corresponde às vibrações de estiramento das ligações de N-H de amins e C-H dos grupos funcionais $-\text{CH}_3$ e compostos aromáticos (o número de bandas depende do grau de substituição do anel). Encontram-se, também, as bandas de intensidades fracas que são as de combinações e sobretons dos compostos aromáticos. Na figura 1, observa-se uma banda do estiramento da ligação OH estendendo-se de aproximadamente 3650 a 3200 cm^{-1} . O seu formato é importante, geralmente intenso e alargado que sugere a participação de ligação de hidrogênio. Esta banda corresponde aos dois modos vibracionais de estiramentos simétrico e assimétrico da ligação OH de água, portanto, a presença desta banda é utilizada como indicador da umidade relativa das amostras.

Na região de 2000 a 1650 cm^{-1} aparece, para compostos benzênicos, um conjunto de bandas muito fracas de combinação e harmônicas que pode ser utilizado para o estudo de padrão de substituição do anel. Estas bandas são muito fracas observadas na figura (1), dificultando a sua caracterização.

A região de 1700 a 500 cm^{-1} é considerada por muitos a região de impressão digital, muitos modos vibracionais sobrepõem produzindo os espectros muito complexos e dificultando a caracterização da presença ou não de alguns grupos funcionais.

Na região de 1700 a 1000 cm^{-1} , encontram-se importantes modos de vibração dos estiramentos da ligação C-C do anel, das deformações angulares no plano C-H do anel, dos estiramentos das ligações C-O e C-F. As intensidades, o número e a posição destas bandas dependem do padrão de substituição. As bandas das vibrações de estiramento das ligações C-F e C-O são observadas nesta região sendo mais intensas do espectro de cloridrato de fluoxetina.

A região de 1000 a 500 cm^{-1} corresponde às vibrações das deformações angulares fora do plano da ligação C-H e deformação do esqueleto do anel. O número de bandas e suas intensidades dependem do número de hidrogênios adjacentes, portanto, algumas vezes são utilizadas para fins de caracterização do padrão de substituição do anel.

PROCEDIMENTO PARA A ESCOLHA DA BANDA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE PRINCÍPIO ATIVO NOS MEDICAMENTOS COMERCIAIS E ESTUDO DE SUA SENSIBILIDADE EM FUNÇÃO DA QUANTIDADE VARIADA DE PRINCÍPIO ATIVO EM MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Uma molécula angular constituída de N átomos possui $3N-6$ modos vibracionais. Quanto maior o número de átomos, mais complexo se torna o seu espectro infravermelho com o aumento de número de picos. Quando é analisada uma mistura de vários compostos, surge superposição de bandas muito largas com pouca definição (BARBOSA, 2013).

Sabe-se que a intensidade das bandas se relaciona com a quantidade das amostras. No entanto, a regra de seleção estabelece que deve haver a variação do momento dipolar da ligação durante a vibração para ser ativo no infravermelho (BARBOSA, 2013). Apesar de técnicas espectroscópicas no infravermelho detectar muitos sinais, nem todas as bandas podem ser utilizadas para quantificar o princípio ativo.

A banda analítica que poderia indicar a relação entre a quantidade da amostra e a intensidade da banda no espectro infravermelho é escolhida levando em consideração a posição e o contorno de bandas. Sua localização deve estar livre da interferência de outras bandas e seu formato aproximadamente simétrico e livre de desdobramentos sem superposição de outros modos vibracionais. Baseados nos espectros de princípio ativo de cloridrato de fluoxetina foram escolhidas cinco bandas intensas: 1616 cm^{-1} , 1334 cm^{-1} , 1244 cm^{-1} , 1163 cm^{-1} e 1110 cm^{-1} .

A curva padrão foi construída para escolher uma banda que produz um aumento proporcional de intensidade com o aumento da quantidade da amostra.

A seguir, foram localizadas estas bandas nos medicamentos de referência.

A Figura 3 mostra o espectro de medicamento de referência com bandas escolhidas em destaque.

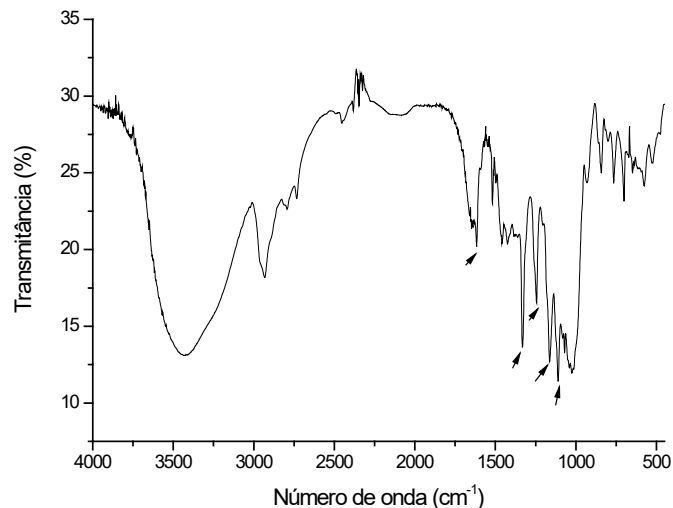


FIGURA 3 - Espectro infravermelho do medicamento referência em transmitância.

As cinco bandas escolhidas estão presentes nos espectros de princípio ativo e nos de medicamentos de referência indicando a presença do princípio ativo nos medicamentos comerciais. Assim os espectros indicam qualitativamente a existência do princípio ativo nas suas formulações.

Para estudar a sensibilidade das bandas escolhidas com as quantidades variadas do medicamento de referência, foram escolhidas duas: 1334 e 1244 cm⁻¹ que se encontram numa região livre das bandas de excipientes. Esta escolha foi justificada pela sua localização numa região relativamente livre de bandas intensas de excipientes e pela definição no contorno das bandas, geralmente a superposição das bandas, faz com que aumente a largura devido às interações intermoleculares.

Os espectros em absorvância foram utilizados para o cálculo das áreas das bandas centradas em 1334 e 1244 cm⁻¹.

Este estudo é necessário pois, apesar dos excipientes serem farmacologicamente inativos usados como coadjuvantes na formulação, os espectros podem mostrar a diferença principalmente em intensidade e nos contornos das bandas pela presença de excipientes.

A Tabela III e as Figuras 4 e 5 mostram o aumento do valor das áreas com o aumento da quantidade de medicamento de referência. Os coeficientes de correlação apresentam valores próximos a uma unidade, comprovando a linearidade da curva.

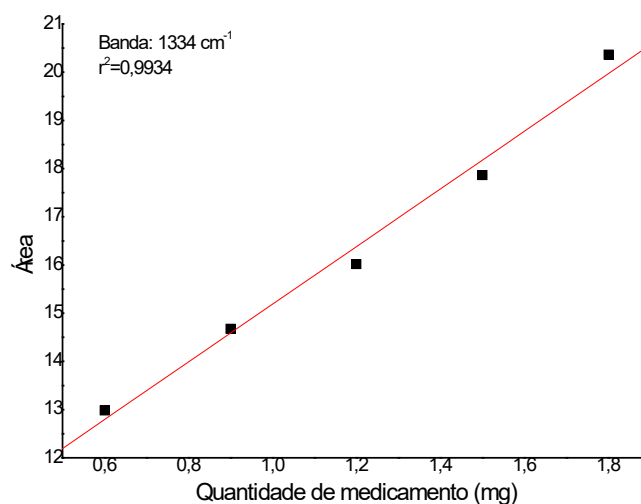
TABELA III - Intensidades integradas (áreas) das bandas de 1334 cm⁻¹ e 1244 cm⁻¹ em função das quantidades variadas do medicamento referência

Med. Referência/KBr (mg/mg)	1334 cm ⁻¹	1244 cm ⁻¹
0,6/150	12,982	14,248
0,9/150	14,680	15,527
1,2/150	16,020	16,518
1,5/150	17,862	17,163
1,8/150	20,367	21,610
Coeficiente de correlação, r	r ² =0,9934	r ² =0,9254

Fonte: os autores.

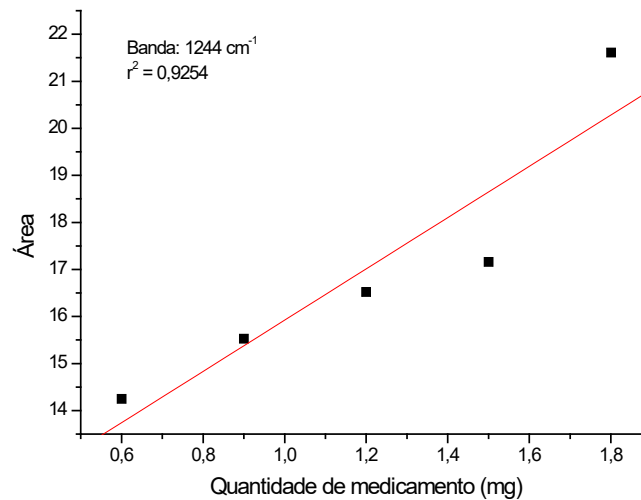
A equação da reta ajustada para a banda de 1334 cm⁻¹ do medicamento de referência foi de $y = 9,20 + 5,98 X$ com $r^2 = 0,9934$ e para a de 1244 cm⁻¹ foi de $y = 10,47 + 5,45 X$ com $r^2 = 0,9254$. Apesar de duas bandas analisadas apresentarem os valores de coeficiente linear próximo a 1, a de 1334 cm⁻¹ foi escolhida como banda analítica pela sua maior intensidade na região central do espectro e pelo melhor ajuste de curvas mostrado nas Figuras 4 e 5.

FIGURA 4 - Gráfico de Área da banda em 1334 cm⁻¹ x quantidade de medicamento referência.



Fonte: os autores.

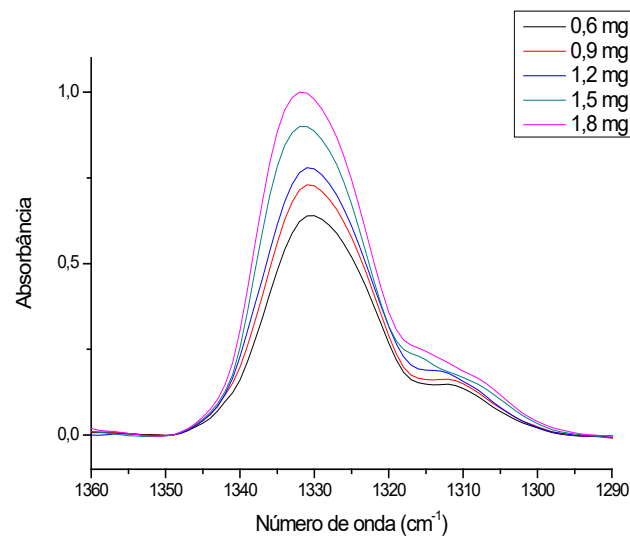
FIGURA 5 - Gráfico de Área da banda em 1244 cm^{-1} x quantidade medicamento referência.



Fonte: os autores.

A figura 6 mostra superposição das bandas em 1334 cm^{-1} com concentração diferente de medicamentos. O valor da intensidade integrada ou área da banda de absorção em 1334 cm^{-1} aumenta como o aumento da quantidade de medicamento.

FIGURA 6 - Relação entre a área de banda de 1334 cm^{-1} nas diferentes quantidades de fluoxetina no medicamento referência.



Fonte: os autores.

Com os resultados mostrados na figura 6 foi possível afirmar que os lotes dos medicamentos genérico, similares e princípio ativo analisados neste trabalho apresentaram uma redução na intensidade da banda em 1334 cm^{-1} . Pode-se sugerir a degradação dos medicamentos com o decorrer do tempo. A interação dos modos vibracionais do princípio ativo e dos excipientes podem produzir superposição de vários componentes alterando o contorno de suas bandas o que pode justificar a porcentagem variada de redução em diferentes medicamentos analisados.

CÁLCULO DA ÁREA DA BANDA DE 1334 CM^{-1} EM MEDICAMENTOS COMERCIAIS E PRINCÍPIO ATIVO FLUOXETINA DENTRO E FORA DO PRAZO DA VALIDADE

A Tabela IV mostra os valores das áreas para o medicamento genérico, similares e princípio ativo utilizados no estudo. Inicialmente, os espectros foram obtidos em 2009 quando os medicamentos se encontravam dentro do prazo de validade e posteriormente em 2014 quando os medicamentos já apresentavam vencidos.

TABELA IV - Áreas calculadas da banda em 1334 cm^{-1} nos medicamentos comerciais e princípio ativo.

Medicamento*	Data Validade	Amostra no prazo validade	Amostra fora do prazo de validade
MS1	05/2012	35,8525	31,2142
MS2	06/2011	32,8859	31,5687
MS3	04/2011	28,6788	26,4286
MS4	08/2010	38,4776	34,8854
aaPA	02/2011	26,8528	23,9877
MG1	09/2011	33,0209	28,5036

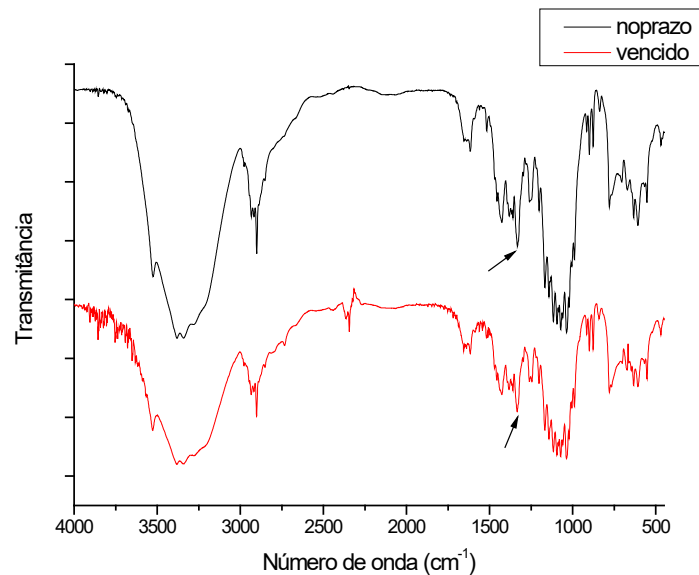
Fonte: os autores.

[*Legenda: MS1: Medicamento Similar 1; MS2: Medicamento Similar 2; MS3: Medicamento Similar 3; MS4: Medicamento Similar 4; PA: Princípio Ativo; MG1: Medicamento Genérico

Os espectros dos medicamentos similares, princípio ativo e do genérico podem ser observadas nas Figuras 7, 8, 9, 10, 11 e 12.

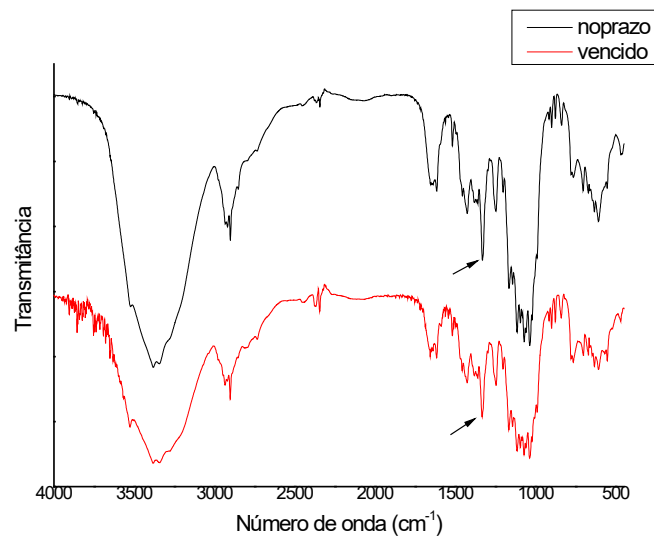
As principais diferenças nos espectros infravermelhos dos medicamentos dentro e fora do prazo de validade são as intensidades das bandas. A redução das absorções é observada em todos os espectros de 7 a 12. Nos espectros de princípio ativo, da figura 12, a diferença é menor e difícil de ser observado por inspeção visual. Deve-se recorrer por métodos matemáticos. Nos medicamentos comerciais esta redução de absorção é acentuada que poderia ser a interferência dos excipientes. Apesar da diminuição das intensidades, as bandas analíticas estão presentes, indicando a presença de princípio ativo. É necessário recorrer por métodos matemáticos para calcular a porcentagem de redução.

FIGURA 7 - Espectros do medicamento similar 1 (MS1) no prazo e vencido.



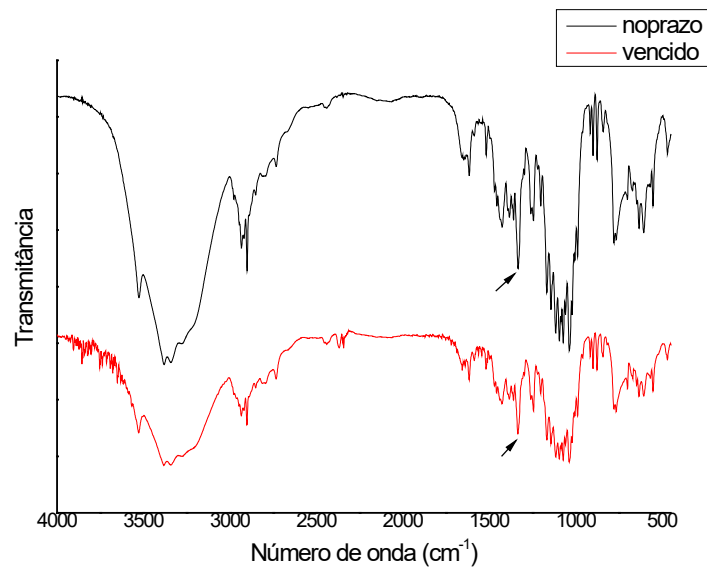
Fonte: os autores.

FIGURA 8 - Espectros do medicamento similar 2 (MS2) no prazo e vencido.



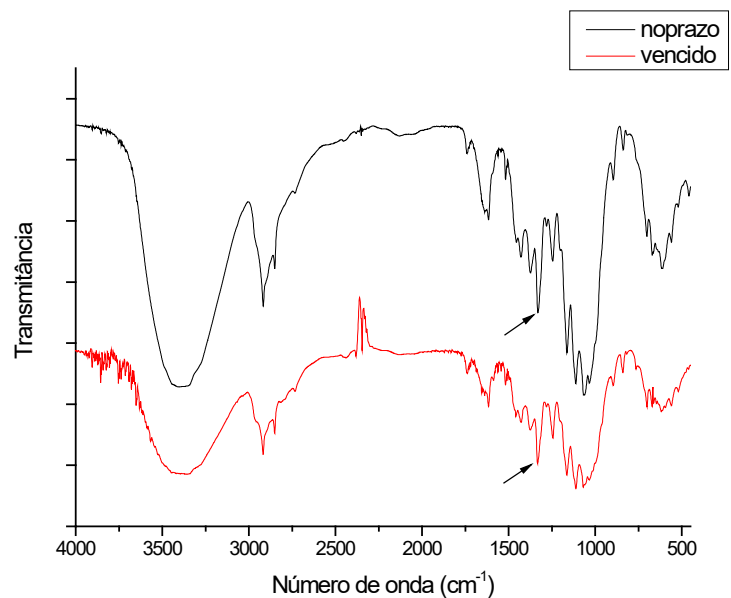
Fonte: os autores.

FIGURA 9 - Espectros do medicamento similar 3 (MS3) no prazo e vencido.



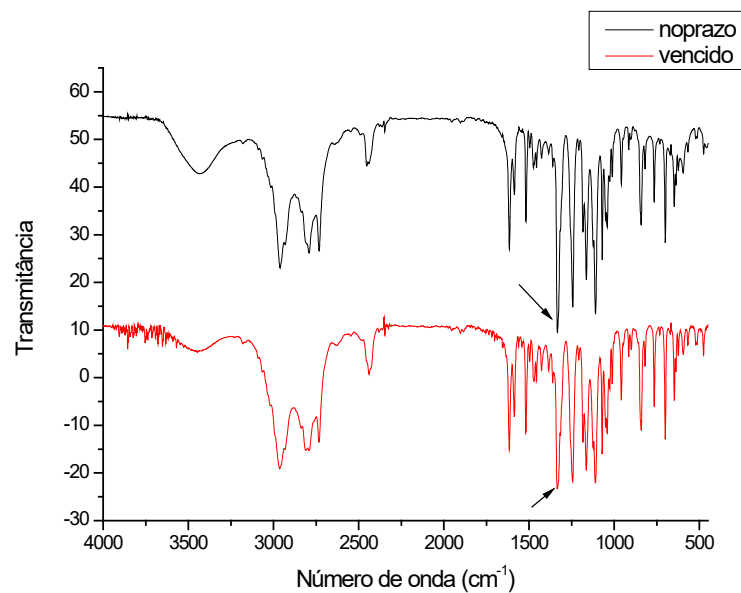
Fonte: os autores.

FIGURA 10 - Espectros do medicamento similar 4 (MS4) no prazo e vencido.



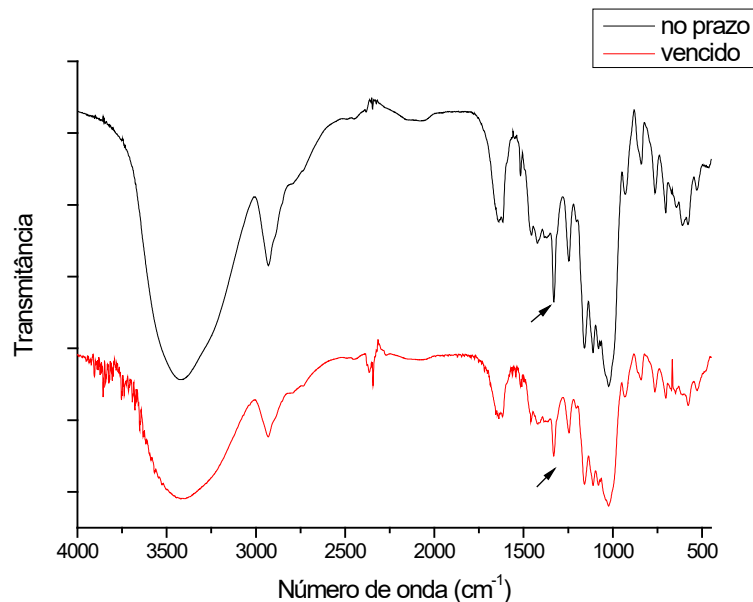
Fonte: os autores.

FIGURA 11 - Espectros do princípio ativo, PA no prazo e vencido.



Fonte: os autores.

FIGURA 12 - Espectros do medicamento genérico (MG1) no prazo e vencido.

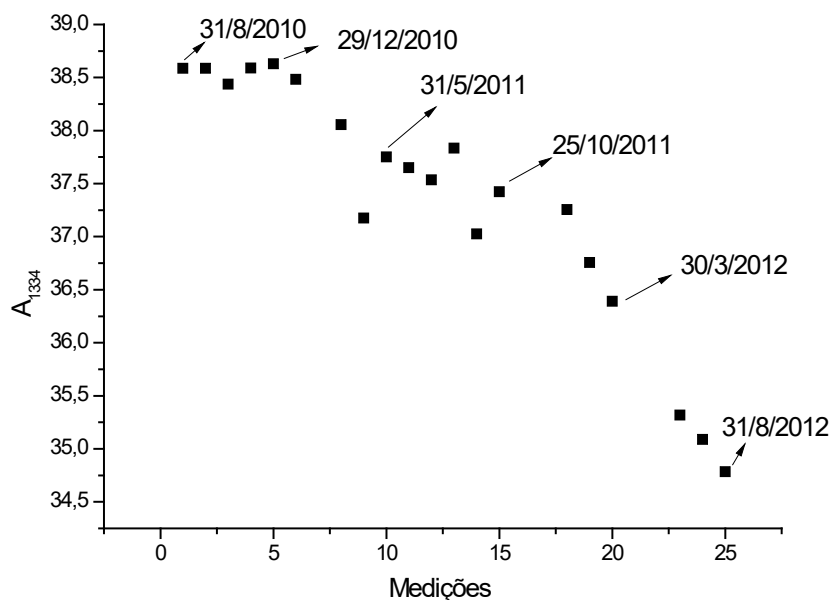


Fonte: os autores.

ACOMPANHAMENTO ESPECTRAL DOS MEDICAMENTOS FORA DO PRAZO DE VALIDADE.

A figura 13 mostra a variação da área da banda em 1334 cm^{-1} ao decorrer do tempo. Algumas datas são assinaladas na figura. As medidas iniciaram em 31/8/2010 e terminaram em 31/8/2012. A data de validade do medicamento era agosto de 2010. As amostras parecem estáveis até janeiro de 2011 e depois sugere o decréscimo nas intensidades. A intensidade inicial em 31/8/2010 era 38,5858 e em 31/8/2012, era 34,7828, portanto o decréscimo de 9,86 % em dois anos.

Figura 13 - Acompanhamento espectral das amostras do medicamento genérico utilizado no estudo. Áreas calculadas da banda em 1334 cm^{-1} nos medicamentos comerciais e princípio ativo.



Fonte: os autores.

Nota-se que, no decorrer do tempo, após a expiração da data de validade do medicamento, começa a ocorrer uma degradação da formulação (WOTRING, 2016). Se a degradação por algum desvio de controle de qualidade do produto começar a ocorrer durante o período de validade do medicamento, o usuário não terá condições de percebê-la e, por consequência, terá o seu tratamento seriamente comprometido, em muitos casos com danos irreversíveis. Os medicamentos podem ocasionar sérios problemas de agravos à saúde se utilizados de forma inadequada, como os medicamentos vencidos ou aqueles com comprometimento no desvio de qualidade durante a produção. A degradação da formulação poderá

trazer como consequência direta a ineficiência farmacológica, colocando em risco todo o tratamento preconizado pelo profissional da saúde, inclusive com eventos adversos graves.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os medicamentos com o passar do tempo sofrem degradação na sua estrutura por vários fatores, e que essa é nitidamente visualizada nos espectros através da diminuição das bandas marcadoras, no caso deste estudo, ficou evidenciada a banda em 1334cm^{-1} . O estudo foi realizado com cloridrato de fluoxetina devido ao grande consumo e uso mundial não racional deste antidepressivo. Observou-se que, quanto maior a quantidade do princípio ativo presente no medicamento, maior será a área da banda absorvida no FT-IR mostrando relação direta entre quantidade de PA e absorção no espectro. As bandas características de cloridrato de fluoxetina foram identificadas nos espectros dos medicamentos comerciais e no princípio ativo.

Fica evidenciada a viabilidade de utilização da técnica de espectroscopia infravermelha através de cálculos de áreas de banda para a análise qualitativa e, pode-se afirmar que ela apresenta potencial para ser utilizada na quantificação do princípio ativo nos medicamentos comerciais. Assim, a técnica de espectroscopia infravermelha com transformada de Fourier pode ser de grande interesse e útil no controle de qualidade de medicamentos, por se tratar de uma técnica simples, rápida e de baixo custo, gerando resultados precisos.

REFERÊNCIAS

BALAN, V. *et al.* Vibrational spectroscopy fingerprinting in medicine: From molecular to clinical practice. **Materials**, v. 12, n. 18, p. 2884, 2019.

BRASIL. **Lei n.6360 de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, e cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária SVS/MS. **Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, 1999.

BRAKOWSKI, J. *et al.* Resting state brain network function in major depression—depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. **Journal of psychiatric research**, v. 92, p. 147-159, 2017.

CIPRIANI, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Focus**, v. 16, n. 4, p. 420-429, 2018.

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. Determinação do Peso Médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Rev. Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, MS, v. 14, n. 1, 2017.

DEPCIUCH, J. *et al.* FTIR analysis of molecular composition changes in hazel pollen from unpolluted and urbanized areas. **Aerobiologia**, v. 33, n. 1, p. 1-12, 2017.

DE ROSSI, A. C.; DE LIMA, V. A. Processed Drug Classification and Temporal Analysis by Technical Chemometrics for Quality Controlling Using Spectroscopy of FT-IR and X-Ray Diffraction. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**, v. 10, n. 7, p. 496-502, 2019.

DO, T. T. T. *et al.* Effect of electrostatic interaction between fluoxetine and lipid membranes on the partitioning of fluoxetine investigated using second derivative spectrophotometry and FTIR. **Chemistry and physics of lipids**, v. 207, p. 10-23, 2017.

DOOLEY, E.; KUNIK, M. E. Depression and anxiety across the age spectrum. *In: Depression and Anxiety in Patients with Chronic Respiratory Diseases*. Springer, New York, NY, 2017. p. 11-31.

FRIEDRICH, M. J. Depression is the leading cause of disability around the world. **Jama**, v. 317, n. 15, p. 1517-1517, 2017.

KEMP, W. **Organic spectroscopy**. Macmillan International Higher Education, 2017.

KUMAR, M. *et al.* Applications of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 157, p. 122-136, 2018.

LARKIN, P. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. Elsevier, 2017.

LAWSON, G. *et al.* Quantitative screening of the pharmaceutical ingredient for the rapid identification of substandard and falsified medicines using reflectance infrared spectroscopy. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. e0202059, 2018.

LOCHMANN, D.; RICHARDSON, T. Selective serotonin reuptake inhibitors. **Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action**, p. 135-144, 2019.

MOREIRA, Z. Validation of two spectrophotometric methods for fluoxetine quantification. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, p. 72-78, 2016.

PEREIRA, V. S.; HIROAKI-SATO, V. A. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. **Acta neuropsychiatrica**, v. 30, n. 6, p. 307-322, 2018.

SAHAR, A. *et al.* 3 Mid-Infrared Spectroscopy. **Advances in Noninvasive Food Analysis**, p. 39, 2019.

SCHUTTE, K. *et al.* Modern science for better quality control of medicinal products "Towards global harmonization of 3Rs in biologicals": The report of an EPAA workshop. **Biologicals**, v. 48, p. 55-65, 2017.

WOTRING, V. E. Chemical Potency and Degradation Products of Medications Stored Over 550 Earth Days at the International Space Station. **The AAPS Journal**, p. 210-216.

WILLIAMS, R. **Melancholy and the infinite treatments**: An investigative study into the marketing of antidepressants. 2018. Tese de Doutorado. Cardiff University.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* **Depression and other common mental disorders**: global health estimates. World Health Organization, 2017.