

## **MERCOSUL/GMC/RES. Nº 11/15**

### **FARMACOPEIA MERCOSUL: ESPECTROFOTOMETRIA INFRAVERMELHO**

**TENDO EM VISTA:** O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções Nº 31/11 e 22/14 do Grupo Mercado Comum.

#### **CONSIDERANDO:**

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo Nº 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

#### **O GRUPO MERCADO COMUM RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar, no âmbito do estabelecido na Resolução GMC Nº 22/14, o método geral "Farmacopeia MERCOSUL: Espectrofotometria infravermelho", que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os organismos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 3º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de 1/XII/2015.

**XCVIII GMC – Brasília, 29/IV/15.**

## ANEXO

### ESPECTROFOTOMETRIA INFRAVERMELHO

#### Introdução

A radiação eletromagnética é uma forma de energia que se propaga como ondas e pode ser subdividida em regiões de comprimento de onda características. Também pode ser considerada como um fluxo de partículas denominadas fótons (quanto). Cada fóton contém determinada energia cuja magnitude é proporcional à frequência e inversamente proporcional ao comprimento de onda. O comprimento de onda ( $\lambda$ ) geralmente especificada em nanômetros, nm ( $10^{-9}$  metros) e em alguns casos em micrômetros,  $\mu\text{m}$  ( $10^{-6}$  metros). No caso do infravermelho a radiação eletromagnética também pode ser descrita em termos de número de onda e expressa em  $\text{cm}^{-1}$ . As faixas de comprimento de onda de energia eletromagnética de interesse para o infravermelho estão descritas na **Tabela 1**.

Infravermelho próximo (NIR)	780 nm - 2500 nm ( $12800 \text{ cm}^{-1}$ - $4000 \text{ cm}^{-1}$ )
Infravermelho médio (MIR)	2,5 $\mu\text{m}$ - 25 $\mu\text{m}$ ( $4000 \text{ cm}^{-1}$ - $400 \text{ cm}^{-1}$ )
Infravermelho distante	25 $\mu\text{m}$ - 400 $\mu\text{m}$ ( $400 \text{ cm}^{-1}$ - $25 \text{ cm}^{-1}$ )

Tabla 1. Faixas de comprimento de onda de espectrofotometria infravermelha

A espectrofotometria infravermelha é um método de medida da absorção da radiação numa faixa de comprimentos de onda, quando esta passa através de uma fina camada de substância.

A espectrofotometria infravermelha é um ensaio de identificação por excelência sendo capaz de distinguir substâncias com diferenças estruturais. Das três regiões do infravermelho (próximo, médio e distante), a região compreendida entre  $4000$  e  $400 \text{ cm}^{-1}$  é a mais empregada para fins de identificação. No entanto, em alguns casos é utilizado com fins quantitativos. O espectro infravermelho (IR) é único para qualquer composto químico com exceção dos isómeros ópticos que possuem espectros idênticos. Em algumas ocasiões, o polimorfismo pode ser responsável por diferenças no espectro IR de um composto no estado sólido.

Devido ao grande número de valores máximos em um espectro de absorção IR, às vezes é possível medir quantitativamente os componentes individuais de uma mistura com uma composição qualitativa conhecida sem prévia separação.

Quando os ensaios por absorção infravermelha são aplicadas sobre uma amostra resultante da extração a partir de uma formulação, pode não ser sempre possível uma estrita concordância com o espectro da referência. No entanto, o espectro do material extraído e o espectro de referência devem alcançar uma semelhança aproximada. O índice de concordância deverá ser estabelecido em cada caso particular, com sua correspondente verificação.

## Equipamento

Os espectrofotômetros utilizados para a obtenção do infravermelho próximo e médio consistem de uma fonte de luz, monocromador ou interferômetro e detector, os quais permitem a obtenção de espectros na região compreendida entre 780 nm e 25000 nm ( $12800\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ ). Atualmente, os espectrofotômetros de infravermelho utilizam um interferômetro no lugar de um monocromador, em cujo caso a radiação policromática incide sobre a amostra e os espectros são obtidos no domínio da frequência com ajuda da transformada de Fourier.

## Verificação de desempenho do equipamento

### *Escala de número de onda*

A escala de número de onda pode ser verificada registrando o espectro de um filme de poliestireno que apresente máximos de absorção nos números de onda que são apresentados a seguir:

Transmissão mínima ( $\text{cm}^{-1}$ )	Critérios de aceitação ( $\text{cm}^{-1}$ )	
	Instrumentos com monocromador	Instrumentos com Transformada de Fourier
3060,0	$\pm 1,5$	$\pm 1,0$
2849,5	$\pm 2,0$	$\pm 1,0$
1942,9	$\pm 1,5$	$\pm 1,0$
1601,2	$\pm 1,0$	$\pm 1,0$
1583,0	$\pm 1,0$	$\pm 1,0$
1154,5	$\pm 1,0$	$\pm 1,0$
1028,3	$\pm 1,0$	$\pm 1,0$

### *Resolução*

- 1- Para instrumentos que utilizam monocromador registrar o espectro de um filme de poliestireno certificado de  $35\text{ }\mu\text{m}$  de espessura.
- 2- Para instrumentos com Transformada de Fourier selecionar uma resolução adequada com uma apodisação apropriada segundo indicação do fabricante. Registrar o espectro de um filme de poliestireno certificado de  $35\text{ }\mu\text{m}$  de espessura.

### *Especificações*

Instrumentos com monocromador:

-A diferença entre a porcentagem de transmitância no máximo de transmissão a  $2870\text{ cm}^{-1}$  ( $3,48\text{ }\mu\text{m}$ ) e no mínimo de transmissão a  $2849,5\text{ cm}^{-1}$  ( $3,51\text{ }\mu\text{m}$ ) deve ser maior que 18.

-A diferença entre a porcentagem de transmitância no máximo de transmissão a  $1589\text{ cm}^{-1}$  ( $6,29\ \mu\text{m}$ ) e no mínimo de transmissão a  $1583\text{ cm}^{-1}$  ( $6,32\ \mu\text{m}$ ) deve ser maior que 10.

Instrumentos com transformada de Fourier:

-A diferença entre as absorbâncias no mínimo de absorção a  $2870\text{ cm}^{-1}$  e no máximo de absorção a  $2849,5\text{ cm}^{-1}$  deve ser maior que 0,33.

-A diferença entre as absorbâncias no mínimo de absorção a  $1589\text{ cm}^{-1}$  e no máximo de absorção a  $1583\text{ cm}^{-1}$  deve ser maior que 0,08.

## **Preparação de amostras e modos de medição**

a) Método por medida de transmitância ou absorbância

Deve ser utilizada amostra seca sob as condições descritas no ensaio *Perda por secagem*, a não ser que se especifique de outra forma na monografia.

A amostra deve ser preparada de acordo com um dos seguintes procedimentos, como é indicada na monografia individual, de modo que a transmitância da maioria das bandas se encontre na faixa de 5 a 80%.

- *Método de disco de brometo de potássio ou cloreto de potássio (método em fase sólida)*

Pulverizar 1-2 mg da amostra sólida em gral de ágata, triturar com 0,3 a 0,4 g de brometo de potássio ou cloreto de potássio para espectrofotometria infravermelha, tomando cuidado quanto a reabsorção de umidade, e comprimir a mistura em um molde adequado com forma de disco. Se a substância a ser analisada é um cloridrato, é recomendável utilizar cloreto de potássio. Aplicar uma pressão de 50 a  $100\text{ kN/cm}^2$  durante pelo menos 1 minuto, com ajuda de vácuo caso seja necessário, a fim de obter um disco transparente com aproximadamente 13 mm de diâmetro.

O disco deve ser descartado se não estiver uniformemente transparente quando for examinado visualmente ou se a transmitância a  $2000\text{ cm}^{-1}$  ( $5\text{ mm}$ ), na ausência de uma banda de absorção específica, for menor que 75 % sem empregar compensação no percurso do feixe de referência.

A umidade presente na substância a ser analisada e/ou na matriz, provocará aparências irregulares nos discos de haletos de potássio, tais como manchas e/ou opacidades. Isto, junto com a umidade adicionada pelo sistema analítico, irá contribuir para o aparecimento de bandas na região do IR próximo.

Por isso, é conveniente secar a substância a ser analisada segundo as condições descritas no ensaio *Perda por secagem*, a não ser que se especifique de outra forma na monografia.

*Método para películas*

Analisar uma película fina tal qual é preparada como está descrito na monografia individual.

*Método em solução para sólidos*

Preparar a solução pelo método indicado na monografia individual, em uma célula para líquidos de material transparente à radiação infravermelha, e realizar a medida do espectro frente o solvente de referência utilizado para a preparação da solução da substância a analisar. Normalmente se obtém resultados ótimos com a utilização de soluções com concentrações na faixa de 10 a 100 g/L para caminhos ópticos de

0,1 a 0,5 mm. O solvente utilizado neste método não deverá exibir interações nem reações químicas com a substância em análise, nem poderá danificar a célula. Aquelas regiões do espectro nas quais o solvente apresenta uma forte absorção não devem ser levadas em consideração.

Os solventes orgânicos a serem utilizados devem ser isentos de água.

#### *Método em suspensão para sólidos*

Triturar 5 a 10 mg da substância sólida a ser analisada com 2 gotas de petrolato líquido ou outro líquido apropriado até se obter uma mistura pastosa homogênea. Colocar uma porção da mistura assim obtida entre duas placas de cloreto de sódio, brometo de potássio ou outro material transparente à radiação infravermelha e pressionar suavemente as placas para formar uma película fina.

#### *Método em película fina para líquidos*

Colocar 1 ou 2 gotas da substância líquida a ser analisada entre duas placas de cloreto de sódio, brometo de potássio ou outro material transparente à radiação infravermelha e pressionar suavemente as placas para formar uma película fina.

#### *Método em célula para líquidos*

Pode ser empregada uma célula do mesmo material descrito no Método em película fina para líquidos e de caminho óptico apropriado.

#### *Método para gases*

Introduzir a substância gasosa a ser analisada em uma célula para gases, previamente esvaziada e preenchida à pressão especificada na monografia; analisar seu espectro de absorção. O comprimento do caminho óptico da célula é usualmente 10 cm, mas se for necessário poderá exceder 1 m.

Para evitar interferências de absorção devido ao vapor de água, dióxido de carbono ou outros gases atmosféricos, colocar em um percurso do feixe de referência, uma célula idêntica esvaziada ou preenchida com um gás transparente à radiação infravermelha, por exemplo, nitrogênio ou argônio. Se for necessário, ajustar a pressão na célula à pressão atmosférica usando um gás transparente à radiação infravermelha (nitrogênio ou argônio).

b) Método de reflectância difusa (DRIFT)

#### *Método para sólidos*

Preparar uma mistura composta pela substância a ser analisada e brometo de potássio ou cloreto de potássio finamente pulverizados e secos, com uma concentração aproximada de 5 %, a menos que se especifique de outro modo na monografia individual. Triturar em gral de ágata com o cuidado de evitar a absorção de umidade, colocar a mistura no acessório correspondente para sólidos, e registrar o espectro de reflectância.

Recomenda-se que tanto a amostra como a matriz tenham um tamanho de partícula menor que 50  $\mu\text{m}$ .

O espectro de reflectância é tratado com o algoritmo de Kubelka – Munk a fim de se obter o espectro em unidades de absorvância.

### c) Método da reflectância total atenuada (ATR)

#### *Método para líquidos, géis, pós, pastas, sólidos, películas e revestimentos*

Colocar a substância a ser analisada em estreito contato com um elemento de reflectância interna como diamante, germânio, seleneto de zinco, brometo de tálio-iodeto de tálio (KRS-5) ou outro material apropriado de alto índice de refração. Assegurar que o contato entre a substância a analisar e a totalidade da superfície do elemento de reflectância interna seja uniforme, aplicando pressão ou dissolvendo a substância em um solvente apropriado mediante distribuição sobre a superfície do cristal e posterior evaporação até *secura*. Examinar o espectro de ATR.

### **Critérios de identificação**

Uma substância pode ser identificada quando apresente unicamente máximos de absorção nos mesmos números de onda e com intensidades relativas similares ao espectro de uma substância de referência ou ao espectro de referência da substância. Além disso, quando na monografia forem especificadas absorções em vários números de onda, a identificação da substância comparada com a substância esperada pode ser confirmada pela presença das bandas de absorção nos números de onda especificados.

A menos que se especifique de outra forma na monografia individual, deve-se proceder através da *Identificação pelo uso de substância de referência*.

#### 1. Identificação por substância de referência

Os máximos de absorção no espectro obtido com a amostra devem corresponder em posição e intensidade relativa aos obtidos concomitantemente com a substância de referência. No caso de não haver concordância nos espectros da amostra sólida e da substância de referência, dissolver porções iguais da amostra e da substância de referência em volumes iguais de um solvente apropriado, evaporar as soluções até *secura* em condições idênticas e repetir o ensaio com os resíduos.

#### 2. Identificação por espectro de referência Farmacopeia MERCOSUL

Preparar a amostra em condições similares às indicadas para a obtenção do espectro de referência e registrar o espectro da substância a analisar. OS máximos de absorção no espectro obtido com a amostra devem corresponder em posição e intensidade relativa aos exibidos no espectro de referência.

No caso de não haver concordância entre o espectro obtido com a amostra sólida e o espectro de referência, dissolver a amostra em um solvente apropriado, evaporar a solução até a *secura* e repetir o ensaio com o resíduo. Comparar os espectros e os máximos do poliestireno indicados em *Verificação de desempenho do equipamento*.

#### 3. Identificação por máximos de absorção

Os máximos de absorção no espectro obtido com a amostra devem corresponder em posição a todos os indicados na monografia individual.