

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CAMILA CRISTINA DE OLIVEIRA**

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA ANALÍTICA POR
CROMATOGRAFIA GASOSA CAPAZ DE IDENTIFICAR OS SOLVENTES
RESIDUAIS PROVENIENTES DA ROTA DE SÍNTESE DO OMEPRAZOL 8,5 %
PELLETS E COMPROVAR SELETIVIDADE**

CAMILA CRISTINA DE OLIVEIRA

DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA ANALÍTICA POR
CROMATOGRAFIA GASOSA CAPAZ DE IDENTIFICAR OS SOLVENTES
RESIDUAIS PROVENIENTES DA ROTA DE SÍNTESE DO OMEPRAZOL 8,5 %
PELLETS E COMPROVAR SELETIVIDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Engenharia Química do UNIFOR-MG,
como requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Engenharia Química.

Orientador: Me. Antônio J. dos Santos Júnior

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca UNIFOR-MG

O48 Oliveira, Camila Cristina de.
Desenvolvimento de uma metodologia analítica por cromatografia gasosa capaz de identificar os solventes residuais provenientes da rota de síntese do Omeprazol 8,5% pellets e comprovar seletividade / Camila Cristina de Oliveira. – 2018.
42 f.

Orientador: Antônio José dos Santos Júnior.
Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia Química)-Centro Universitário de Formiga-UNIFOR, Formiga, 2018.

1. Solventes residuais. 2. Seletividade. 3. Comparação de rotas de síntese.
I. Título.

CDD 660.2842

Catalogação elaborada na fonte pela bibliotecária
Rosana Guimarães Silva – CRB6-3064

Camila Cristina de Oliveira

DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA ANALÍTICA POR
CROMATOGRAFIA GASOSA CAPAZ DE IDENTIFICAR OS SOLVENTES
RESIDUAIS PROVENIENTES DA ROTA DE SÍNTESE DO OMEPRAZOL 8,5 %
PELLETS E COMPROVAR SELETIVIDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Engenharia Química do UNIFOR-MG,
como requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA

Antônio José dos Santos Júnior

Prof. M.e. Antônio J. dos Santos Júnior

Orientador

Rosiene Pimenta

Prof^a Rosiene Gonzaga de Jesus Pimenta

UNIFOR-MG

Rodrigo Duarte Silva

Prof. Dr. Rodrigo Duarte Silva

UNIFOR-MG

RESUMO

Os medicamentos têm, por finalidade, auxiliar na prevenção, tratamento ou cura de uma doença. Os remédios hoje são disponibilizados de diversas formas, como: comprimidos, cápsulas, soluções, entre outras, a fim de facilitar sua administração pelo paciente. É importante destacar que os medicamentos atendam às exigências de qualidade, garantindo a segurança e sua ação terapêutica. Para isso, diversos critérios são estabelecidos e práticas devem ser seguidas, rigorosamente, a fim de se obter um produto final confiável. Com os avanços tecnológicos e na química medicinal os medicamentos são sintetizados a fim de obterem o composto desejado através da modificação na rota de síntese. O presente trabalho tem como objetivo comparar três rotas de síntese do medicamento Omeprazol 8,5% pellets através de uma validação metodológica capaz de identificar os tipos de solventes residuais provenientes da rota de síntese de produção do mesmo e comprovar que o método possui seletividade. A metodologia aplicada para os testes está de acordo com as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Farmacopeia Brasileira e o guia de solventes residuais *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). As amostras foram identificadas como amostra PH, amostra T e amostra G. As amostras mostraram resultado satisfatório sendo assim tendo uma metodologia capaz de identificar de forma seletiva os solventes residuais presentes no medicamento Omeprazol dos três fabricantes o quais devem ser quantificados para garantir a segurança do medicamento.

Palavras chave: Solventes residuais. Seletividade. Comparação de rotas de síntese.

Abstract

Medicines are intended to assist in the prevention, treatment or cure of a disease. The remedies today are available in several ways such as: tablets, capsules, solutions, among others, to facilitate its administration by the patient. It is important to highlight that the medicines meet the quality requirements, guaranteeing the safety and its therapeutic action. For this, several criteria are established and practices must be strictly followed in order to obtain a reliable end product. With technological advances and in medicinal chemistry the medicaments are synthesized in order to obtain the desired compound by modification in the synthetic route. The objective of the present work is to compare three routes of synthesis of the drug Omeprazole 8.5% pellets through a methodological validation capable of identifying the types of residual solvents coming from the production synthesis route of the same and to prove that the method has selectivity. The methodology applied for the tests were followed according to the requirements of the National Agency for Sanitary Surveillance (ANVISA), Brazilian Pharmacopoeia and the Residual Solvents Guide International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The samples were identified as PH, sample T and sample G. The samples showed a satisfactory result, being able to selectively identify the residual solvents present in the drug Omeprazole of the three manufacturers, which should be quantified to guarantee the safety of the drug.

.

Keywords: Residual solvents. Selectivity. Comparison of synthesis routes.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1- A Estrutura de produção de medicamentos	15
Figura 2 - Fórmula estrutural do Omeprazol	29
Figura 3 - Balança XPS205 da marca Mettler Toledo.....	31
Figura 4 - Aparelho de ultrassom.....	31
Figura 5 - Cromatografo à Gás Agilent 7890-A e Headspace Agilent 7694E..	32
Figura 6- Coluna cromatográfica DB-624	33
Figura 7 - Micropipeta.....	33
Figura 8 - Cromatograma indicando os solventes residuais	36
Figura 9 - Cromatograma indicando os solventes detectados na amostra PH	38
Figura 10 - Cromatograma dos solventes detectados na amostra T	38
Figura 11 - Cromatograma dos solventes detectados na amostra G.....	39
QUADRO 1 - Classe 3 dos solventes residuais.....	24
QUADRO 2 - Solventes para os quais não foram encontrados dados toxicológicos adequados.....	24
QUADRO 3 - Avaliação da seletividade.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
DMF	<i>Drug Master File</i>
GC	Cromatografia gasosa
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
USP	Farmacopeia Americana

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Solventes classe 1	22
Tabela 2 - Classe 2 dos solventes residuais.....	22
Tabela 3 - Tempo de Retenção	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVO.....	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos específicos	13
2.3	Justificativa	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	Indústria farmacêutica.....	15
3.2	Especificidade dos medicamentos	16
3.3	Qualidade dos medicamentos	17
3.4	Descoberta de novos fármacos.....	17
3.5	Síntese de fármacos	18
3.6	Insumos Farmacêuticos	20
3.6.1	Solventes residuais	20
3.7	O ICH.....	21
3.8	Cromatografia gasosa e suas aplicações.....	25
3.9	Validação do método analítico	27
3.9.1	Especificidade/Seletividade	27
3.10	Omeprazol	28
4	METODOLOGIA.....	30
4.1	Instrumentação	30
4.1.1	Balança analítica.....	31
4.1.2	Ultrassom	31
4.1.3	Cromatografia Gasosa à Headspace (GC).....	32
4.1.4	Coluna cromatográfica.....	32
4.1.5	Micropipetas automáticas.....	33

4.2 Preparo das soluções.....	33
4.2.1 Preparo das amostras dos solventes dos DMF's	34
4.2.2 Preparo das amostras do produto acabado para os fabricantes PH, T e G	34
4.3 Parâmetros Cromatográficos.....	34
4.4 Análise no CG	35
5 RESULTADO E DISCUSSÃO	36
5.1 Seletividade.....	36
5.2 Identificação dos solventes presentes nos fabricante PH, T e G.....	37
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

O estudo para descoberta de novos fármacos é um processo bem complexo, que requer tempo e investimentos altos e que vem ganhando cada vez mais espaço no desenvolvimento da química medicinal, sendo de extrema utilidade para as pessoas que necessitam de determinados medicamentos terapêuticos. Entre as várias tarefas da química medicinal, têm-se a síntese de novos elementos, a pesquisa e estudo das modificações que os compostos vão sofrer no momento das reações de síntese, dentre outros.

A síntese de fármacos inclui a produção de novos compostos terapêuticos através das reações essenciais para modificar estruturalmente compostos de origem natural, em outro com um recurso terapêutico mais eficaz (BARREIRO, 1991 apud OLIVEIRA, 2005, p. 13)¹. Várias etapas são necessárias para a produção dos mesmos, garantindo que a metodologia sintética utilizada e o grau de pureza das matérias-primas empregadas, produzam um fármaco com um alto grau de pureza (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001).

Uma forma de atingir esses objetivos é através de estudo e planejamento para conhecer a forma de evolução molecular no momento em que se planeja modificar a estrutura da molécula, conseguindo obter o tipo de síntese esperada com elementos mais ativos, podendo dessa forma uma molécula sofrer diferentes modificações (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010, p. 2).

Para síntese de fármacos são utilizados solventes em quantidades altas e que geralmente não são removidos definitivamente no decorrer do processo. Porém, no produto final (medicamento), têm-se uma quantidade que é dita aceitável a qual segue as normativas empregadas pelo Guia de solventes residuais, o *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (FERRAZ, 2016, p. 39).

A técnica de cromatografia a gás é bem conhecida e muito utilizada em indústrias farmacêuticas com o objetivo de verificar com eficácia e confiabilidade a presença de solventes residuais e também quantificá-los de modo preciso obtendo, dessa forma um resultado seguro.

¹ BARREIRO, E.J.; Química Nova, v. 14, p. 179, 1991.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo a avaliação comparativa de três rotas de síntese de diferentes fabricantes do medicamento Omeprazol 8,5% pellets, através de uma validação metodológica capaz de identificar os tipos de solventes residuais provenientes da rota de síntese de produção do mesmo.

2.2 Objetivos específicos

Desenvolver uma metodologia capaz de identificar os solventes residuais provenientes da rota de síntese de Omeprazol 8,5% pellets, através da cromatografia gasosa (CG).

Validar a metodologia com base nas normas nacionais determinadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pelos guias internacionais.

Comparar três formulações de Omeprazol de três diferentes fabricantes mais comuns no mercado brasileiro, com intuito de identificar a presença dos solventes residuais.

2.3 Justificativa

Solventes residuais presentes nos medicamentos podem levar risco toxicológico ao paciente final, uma vez que não possuem nenhum tipo de valor terapêutico. A concentração ideal destes compostos provenientes das rotas sintéticas dos insumos farmacêuticos é sempre zero, porém a total remoção dos mesmos ao final do processo não é factível do ponto de vista econômico. Assim sendo devem ser empregadas técnicas de purificação das matérias-primas para manter os níveis destes produtos químicos em valores seguros ao consumidor final.

Sendo assim, este trabalho visa desenvolver uma metodologia analítica por cromatografia gasosa acoplada a detector por ionização de chamas para identificar os solventes residuais presentes na rota de síntese do Omeprazol 8,5% pellets para o produto acabado Omeprazol cápsula e comprovar que a metodologia utilizada possui seletividade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Indústria farmacêutica

Ao longo dos anos a indústria farmacêutica tem passado por grandes transformações e inovações, em busca de avanços tecnológicos, desenvolvimento da ciência, das áreas de medicina e de negócios. Ao que se refere à ciência, um maior conhecimento da química, principalmente a química fina, permite o desenvolvimento e produção de medicamentos mais complexos, em função da busca de tratamento de certas doenças (FILHO, 2014, p. 18).

A busca pela liderança tem sido altamente competitiva, mesmo em uma estrutura de mercado oligopolizado, onde a disputa se dá especialmente na corrida pela descoberta de novos farmoquímicos, demandando altos investimentos, qualificados pela incerteza. A estrutura de produção dos mesmos busca repartir o setor em quatro frações, como representado na FIG.1 (VIANNA, 1995, p. 3):

Figura 1- A Estrutura de produção de medicamentos



Fonte: FILHO, 2014, p. 18.

A indústria farmacêutica tem investido cada vez mais em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), para o processo de inovação e descoberta de novos produtos farmoquímicos. O custo elevado se dá devido ao extenso período necessário para a evolução de um novo composto, que se dá a partir da descoberta do princípio ativo, até a apresentação do medicamento (KAITIN, 2010; BUNNAGE, 2011 apud et al. AKKARI, 2015, p. 2, tradução do autor)².

² BUNNAGE, M. E. (2011). Getting pharmaceutical R&D back on target. *Nature Chemical Biology*, 7(6), 335-339. [http:// dx.doi.org/10.1038/nchembio.581](http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.581). PMID:21587251; KAITIN, K. I. (2010). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 87(3), 356-361. [http:// dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.293](http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.293). PMID:20130565.

Os fármacos são indispensáveis na vida da humanidade, através deles é possível aumentar e melhorar a vida de diversas pessoas com as mais variadas doenças. Graças ao ser humano que está cada vez mais preocupado com seu próprio corpo, na busca para preservá-lo cada dia mais, buscando conhecimento para o desenvolvimento de novos fármacos (BIANCOLLI, INFORSATO, 2010, p. 3).

3.2 Especificidade dos medicamentos

Medicamento é a composição de um ou mais fármacos, juntamente a outros compostos (excipientes), originando produtos elaborados com intuito de diagnosticar, prevenir ou tratar determinada doença (LEITE, VIEIRA, VEBER, 2006, p. 795). Segundo Range et al (2016), “os medicamentos tem por intenção produzir uma resposta terapêutica, seja para curar, aliviar ou diminuir sintomas indesejáveis” que, conforme mencionado por Santos, Torriani e Barros (2013), “produzirão efeito, se administrados conforme suas indicações”.

Cada medicamento possui uma determinada especificidade, a qual caracteriza sua função no metabolismo. Segundo Range et al. (2012) “para que um fármaco seja útil como instrumento terapêutico ou científico, ele precisa agir de modo seletivo sobre células e tecidos específicos exibindo um alto grau de especificidade pelo sítio de ligação”.

Para que o fármaco produza o efeito esperado, é necessário que ele se ligue a um receptor. Diante disso, Golan et al. (2014) ressaltam que sítio de ligação se refere ao local onde o fármaco irá se ligar. Cada sítio se difere entre si, seja na estrutura ou em sua composição que determinará a forma como o fármaco irá se orientar. Pode haver diferentes interações como ligação covalente, força de Van der Waals; a junção dessas características determinará a afinidade fármaco-receptor. Atualmente, com o avanço da ciência, muitas doenças que afetavam o ser humano já se veem extintas. Com o diagnóstico precoce, é possível iniciar um tratamento seja por medicamento ou com o seu auxílio, de forma imediata, diminuindo a probabilidade de sequelas (ALLEN, POPOVICH e ANSEL, 2013).

3.3 Qualidade dos medicamentos

A qualidade dos medicamentos deve ser avaliada, garantindo de forma definitiva a saúde do paciente, certificando que não tenha alterações que extrapolem os limites admissíveis na elaboração e formulação do comprimido (BARACAT et al., 2009).

Com a visão de uma sociedade justa e democrática que objetiva ter além de acesso à saúde, o acesso a medicamentos com qualidade e eficazes para tratamentos cruciais os quais muitos pacientes precisam. Portanto a qualidade dos medicamentos é indispensável, uma vez que está ligada diretamente com a saúde e vida de quem os utiliza, sendo que uma baixa ou alta dosagem podem acarretar em perda do efeito terapêutico necessário e até mesmo uma fatalidade (VIEIRA, REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013).

A Anvisa foi criada em 1999 com o intuito de atuar de forma positiva para a população, buscando continuamente contribuir para a saúde de todos, garantindo o controle sanitário de serviços e produtos em geral destinados a população (ANVISA, 2010).

De acordo com Allen, Popovich e Ansel (2013), com o progresso da ciência e descoberta de medicamentos, foram necessários determinar padrões de qualidade que fossem confiáveis, fazendo surgir as monografias dos fármacos, as quais, hoje, são reunidas nos compêndios que são definidos como farmacopeias.

Para que haja segurança e eficácia do produto, é necessária uma análise qualitativa desde as matérias-primas até o produto final. Independente da sua marca, espera-se que os produtos oferecidos tenham qualidade (CAMARGO et al., 2011; apud CIECHORSKI et al.; 2016)³.

3.4 Descoberta de novos fármacos

A descoberta de novos fármacos se dá através de pesquisas visando a identificação e otimização de moléculas de porte pequeno. Segundo Guido,

³ CAMARGO, C. F. A.; SÁ, V. B.; NOGUEIRA, L. G. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de Referência, genérico e similar comercializado na cidade de 116 Determinação do teor de ácido acetilsalicílico Rev. Saberes, Rolim de Moura, vol. 4, n. 1, jan./jun., p. 108-116, 2016. ISSN: 2358-0909 Trindade/GO. In: II SEMINÁRIO DE PESQUISAS E TCC DA FUG, Trindade: FUG, 2011.

Andricopulo, Oliva, (2010, p.2), “essas moléculas são capazes de representar novas entidades químicas com potencial de desenvolvimento clínico”. É importante validar a estrutura molecular selecionada para que sejam estabelecidas diretrizes como a relevância metodológica no processo fisiopatológico até a caracterização de sua modalidade seletiva, ou seja, se a molécula responde de forma esperada ao tratamento, ou cura de determinada doença (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010, p. 2).

A descoberta de novos fármacos é um processo bem complexo que, segundo Barreiro (2002, p.1), “é fruto da multiplicidade de fatores que envolvem o planejamento molecular de novas estruturas capazes de apresentarem os efeitos farmacológicos desejados, com biodisponibilidade adequada ao seu emprego terapêutico e seguro”.

Na busca de estratégia e planejamento de fármacos, é necessário aprofundar-se nos processos evolutivos de reconhecimento molecular, sendo estes de extrema importância, uma vez que “constituem as bases fundamentais para o entendimento de propriedades como potência, afinidade e seletividade” (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010, p. 2).

3.5 Síntese de fármacos

A síntese de fármacos vem crescendo cada vez mais, permitindo assim o desenvolvimento e construção de moléculas em seus diversos níveis de complexidade. Tal processo apresenta características únicas, visando fundamentar uma determinada sequência de etapas sintéticas com objetivo de obter melhores rendimentos possíveis, tendo uma atenção indispensável no grau de pureza da reação e em contrapartida à escala da reação (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001, p. 16).

A pureza dos fármacos está intimamente ligada com a metodologia sintética aplicada e à pureza das matérias-primas e intermediários usados na síntese, sendo possível diferenciar o fármaco, produto farmacêutico desenvolvido, dos demais produtos, como corantes, inseticidas, etc. (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001, p. 1).

Com o crescimento em grande escala da produção de medicamentos sintéticos, a quantidade de medicamentos naturais tem diminuído. A síntese química tem se especializado constantemente na busca por conhecimentos que regem os

mecanismos que envolvem as reações químicas no desenvolvimento de novos fármacos (CERA; PANCOTE, [200?], p. 138).

A síntese de fármacos abrange as modificações fundamentais para alterar a estrutura química de procedência natural, em outra que envolve um perfil terapêutico mais apropriado, liberando o acesso à preparação de novos elementos medicamentosos (BARREIRO, 1991 apud OLIVEIRA, 2005, p. 13)⁴. Isso possibilita otimizar a entrada de compostos com um baixo custo, melhor rendimento e um pequeno efeito colateral (COREY; CHENG, 1989 apud OLIVEIRA, 2005, p. 13, tradução do autor)⁵.

Uma das possibilidades de se atingir esses propósitos, é por meio da alteração estrutural que permite adquirir elementos mais ativos, sendo o método mais usado e viável economicamente na obtenção de elementos biologicamente ativos. Dessa forma, muitas modificações podem ser adentradas em uma molécula levando em conta seus centros reacionários (KOROKOLVAS, 1989; BUNDGAARD, 1985 apud OLIVEIRA, 2005, p.13, tradução do autor)⁶.

A obtenção dos fármacos de origem sintética podem ser adquiridos em dois tipos de escala, sendo primeiro a de bancada, que “é aquela empregada na definição da rota sintética, para se ter acesso ao composto planejado, em pequenas quantidades, mas suficientes para investigar o seu perfil farmacológico” (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001, p. 2). A segunda seria a semi-industrial, a qual é uma adequação da primeira rota, com objetivo de obter o fármaco em uma escala superior. Em geral, é necessário procurar rotas alternativas que se adaptam a escala industrial, uma vez que a escala de bancada não se expande em relação à de escala industrial (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001, p. 2).

⁴ BARREIRO, E. J. Química Nova, v. 14, p. 179, 1991

⁵ COREY, E.J.; CHENG, X.M.; The Logic of Chemical Synthesis. New York: Wiley, p.359, 1989.

⁶ KOROLKOVAS, A.; Ciência e Cultura, v.41, n. 6, p.528, 1989; BUNDGAARD, H. Design of Prodrugs, Amsterdã: Elsevier, 1985

3.6 Insumos Farmacêuticos

Segundo a ANVISA (2016), p. 4,

Insumos farmacêuticos ativos (IFAs), são uma substância química ativa, fármaco, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa, utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa na qual se administra. É determinado como princípio ativo do medicamento.

É de suma importância conhecer e controlar as matérias-primas que participam em sua síntese com o intuito de garantir um produto com qualidade e eficaz, sendo que os IFAs simbolizam o começo da produção medicamentosa na indústria farmacêutica (ANVISA, 2016, p. 1).

No fabrico de insumos farmacêuticos ativos (IFA) é muito importante adotar as Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo necessário conhecer desde o início, o material de partida o qual será utilizado no processo, aplicando assim as BPF, uma vez que ocorrem muitas etapas na produção do IFA (ANVISA, 2015, p. 1).

Os fabricantes de IFA devem avaliar o processo de produção para cada insumo e, baseados nas avaliações técnicas e de qualidade, definir quais são os fragmentos estruturais significantes e identificar quais são os padrões de BPF aplicáveis a cada etapa. Além disso, as empresas são responsáveis por propor quais são os materiais de partida dos IFAs por ela produzidos (ANVISA, 2015, p.1).

3.6.1 Solventes residuais

Os solventes, que são determinados como solventes orgânicos voláteis empregues no fabrico de medicamentos ou na síntese química de excipientes e fármacos, são utilizados em grande escala e não são completamente removidos durante seu processo de fabricação, podendo às vezes ser um fundamento crítico no momento da sintetização (*ICH Harmonised Guideline*, 2016, p. 7, tradução nossa). A análise desses solventes é indispensável, uma vez que trazem consigo efeitos adversos, expondo os consumidores a algum tipo de toxicidade. O melhor seria a

presença mínima desses solventes (Resolução RDC nº57, 2009; *United States Pharmacopeia*, 2009; ICH, 1997, apud GRIMM et al., 2010, p. 427)⁷.

O teste de solventes residuais que visa analisar a parcela de solvente orgânico contido em estipulada formulação (*United States Pharmacopeia*, 2009 apud GRIMM et al., 2010, p. 427, tradução do autor)⁸, foi estabelecido aqui no Brasil, como sendo obrigatório segundo a Resolução RDC nº 57 em 18 de novembro de 2009, o qual objetiva aperfeiçoar o controle de qualidade dos IFAs e normalizar de forma documentada os mesmos no Brasil (GRIMM et al., 2010, p. 427).

3.7 O ICH

Foi criado em 1990 em uma Conferência da Organização Mundial da Saúde (OMS), com o intuito de harmonizar a regulamentação, colocando disponíveis tratamentos inovadores, eficazes e seguros aos pacientes a curto prazo, sendo essa ideia de harmonização decidida pela Europa, Japão e Estados Unidos (SINGH, 2015, p. 2, tradução nossa).

A formalização do conceito de harmonização levou a benefícios imediatos para as autoridades reguladoras e para a indústria farmacêutica. As recomendações do ICH ajudaram na prevenção da duplicação de ensaios clínicos e minimizaram o uso de testes em animais, ao mesmo tempo em que cuidavam da segurança e eficácia. As recomendações também simplificaram o processo de regulamentação para novas aplicações de medicamentos, reduzindo assim os tempos de desenvolvimento e otimizando os recursos para o desenvolvimento de medicamentos (SINGH, 2015, p. 2, tradução nossa).

Segundo GRIMM et al. (2010, p. 428), o uso de solventes para produção de medicamentos possui uma quantidade limite aceitável e permitida internacionalmente através das diretrizes do Guia referente a solventes residuais do ICH. Este guia é responsável por classificar os solventes de acordo com sua toxicidade, sendo agrupados em classe 1, classe 2, classe 3 e classe 4.

⁷ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 57 de 18 de novembro de 2009. 2009.

⁸ United States Pharmacopeia (USP), method 467 - Residual Solvents. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2009.

Solventes de classe 1 são aqueles com um alto nível de toxicidade e também causam um efeito nocivo ao ambiente, devendo assim não serem utilizados na fabricação de medicamentos. Porém caso seja de extrema necessidade a utilização de algum tipo desses solventes para produzir algum tipo específico de medicamento, seus níveis precisam ser limitados como mostrado na Tabela 1. O tricloroetano aparece nesta classificação por ser um risco ao ambiente e seu limite de 1500 ppm é fundamentado através de uma revisão referente a dados de segurança (ICH, 2011, p. 5, tradução nossa).

Tabela 1 - Solventes classe 1

Solvente	Limite de concentração (ppm)	Observação
Benzeno	2	Cancerígeno
Tetracloroeto de carbono	4	Tóxico e perigoso ambientalmente
Dicloroetano	5	Tóxico
1,1 Dicloroetano	8	Tóxico
1,1,1 Tricloroetano	1500	Nocivo ao meio ambiente

Fonte: Tabela extraída do ICH, 2011, p. 5, tradução nossa.

Os solventes da classe 2, como mostra a Tabela 2, são aqueles que seu uso em produtos farmacêuticos é limitado pois possuem uma toxicidade peculiar, podendo ser permitida uma exposição (PDEs) de aproximadamente 0,1 mg por dia (ICH, 2011, p. 6, tradução nossa).

Tabela 2 - Classe 2 dos solventes residuais

Solventes	PDE (mg/ dia)	Limite de concentração (ppm)
Acetonitrila	4.1	410
Clorobenzeno	3.6	360
Clorofórmio	0.6	60
Cumene	0.7	70
1,2 dimetoxietano	1.0	100
Diclorometano	6.0	600

Continua

Solventes	PDE (mg/dia)	Limite de concentração (ppm)
Formamida	2.2	220
Metanol	30.0	3000
2-metoxietanol	0.5	50
Metilbutil cetona	0.5	50
Metilciclohexano	11.8	1180
N-Metilpirrolidona	5.3	530
Nitrometano	0.5	50
Piridina	2.0	200
Sulfolano	1.6	160
Tetraidrofurano	7.2	720
Tetralin	1.0	100
Tolueno	8.9	890
1,1,2-Tricloroetano	0.8	80
Xileno	21.7	2170
N, N-dimetilacetamida	10.9	1090
N, N-dimetilformamida	8.8	880
1,4 dioxano	3.8	380
2-etoxietanol	1.6	160
Etilenoglicol	6.2	620

Fonte: Tabela extraída do ICH, 2011, p. 6, tradução nossa.

Os solventes classe 3 são aqueles com baixo potencial tóxico e em contrapartida não colocam em risco a saúde humana em níveis admitidos para medicamentos. Os solventes que se enquadram nessa classe estão listados no QUADRO 3. Eles possuem uma toxicidade menor tanto em estudos prolongados quanto a curto prazo e são livres de genotoxicidade. Uma quantidade aceitável e sem justificativas desses solventes, seria aproximadamente 50 miligramas por dia, podendo ser utilizadas quantidades a mais desde que se respeite as boas práticas de fabricação (ICH, 2011, p. 7, tradução nossa).

QUADRO 1 - Classe 3 dos solventes residuais

Solventes	
Ácido acético	Etanol
Acetona	Pentano
Anisole	Acetato de etilo
1-Butanol	1-Pentanol
2-Butanol	Éter etílico
3-Metil-1-butanol	1-propanol
Acetato de butilo	Formato de etila
Metil-etil-cetona	2-Propanolol
Éter terc-butilmetílico	Ácido fórmico
Metilisobutil cetona	Acetato de propila
Sulfóxido de dimetilo	Heptano
2-Metil-1-propanol	Acetato de isopropilo
Acetato de isopropilo	Acetato de metilo

Fonte: Quadro extraído do ICH, 2011, p. 7, tradução nossa.

Os solventes residuais classe 4, identificados no QUADRO 2, não contém dados toxicológicos, pois não possuem riscos de toxicidade, sendo assim não possuem limites determinados, podendo ser usado no fabrico de excipientes ou medicamentos. Seu uso deve ser justificado com seus níveis residuais usados nos produtos farmacêuticos (ICH, 2011, p. 8, tradução nossa).

QUADRO 2 - Solventes para os quais não foram encontrados dados toxicológicos adequados

Solventes	
1,1-dietoxipropano	Metilisopropil cetona
1,1-Dimetoximetano	Metiltetra-hidrofurano
2,2-Dimetoxipropano	Éter de petróleo
Isooctano	Ácido tricloroacético
Ácido trifluoroacético	Éter isopropílico

Fonte: Quadro extraído do ICH, 2011, p.8, tradução nossa.

3.8 Cromatografia gasosa e suas aplicações

A cromatografia surgiu há mais de 100 anos pelo botânico russo Mikhail Semenovich Tswett (1872-1919), que trabalhou pesquisando sobre a estrutura físico-química da clorofila das plantas entre os anos de 1899 à 1901, alegando em 1903 uma nova classe de análise adsorptiva (ETTRE, 2000 apud GOULART, 2012, p. 3, tradução do autor)⁹.

A palavra cromatografia provém do grego *chroma* que significa cor e do grego *graphie* que significa escrever (COLINS, 2006, p. 1). Trata-se de uma técnica de separação bastante flexível que baseia-se no deslocamento de substâncias de uma mistura contendo duas fases denominadas fase estacionária, que conserva os componentes, e a fase móvel, que se move através da fase estacionária. O uso da cromatografia se difunde em diversas áreas da ciência sendo muitas técnicas conhecidas como por exemplo, a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cromatografia gasosa (CG), entre outras (GOULART, 2012, p. 3).

Cromatografia a gás (CG) é uma técnica de separação cromatográfica baseada na diferença de distribuição de espécies de uma mistura entre duas fases não miscíveis, na qual a fase móvel é um gás de arraste que se move através da fase estacionária contida em uma coluna (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010, p. 114).

A CG teve sua ascensão teórica na década de 60, sendo uma técnica considerada sensível, podendo detectar cerca de 10^{-12} gramas de acordo com o elemento a ser analisado, sendo necessária a utilização de pequenas quantidades de amostra para análise. O CG possui uma resolução de ótima qualidade, sendo muitas vezes capaz de analisar uma única amostra várias vezes (COLLINS; BRAGA; BONATO, 1997, p. 143).

Como as cromatografias possuem uma alta precisão, a CG é uma técnica de análise quantitativa, que pode ser usada para teste de identificação, definindo os produtos de interesse e também em teste de pureza (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010, p. 115).

O uso da CG abrange diversas áreas, como por exemplo, na área ambiental, onde ela é muito empregada no controle de poluição de solos, água, ar; em indústrias

⁹ ETTRE, L. S. Chromatography: the separation technique of the 20th century. Chromatographia, Wiesbaden, v. 51, n. 1/2, 2000.

farmacêuticas para avaliação da matéria-prima até chegar no produto final desejado; e até mesmo em indústrias alimentícias para avaliar elementos que constituem determinados alimentos (COLLINS; BRAGA; BONATO, 1997, p. 176).

A estrutura do cromatógrafo gasoso é bem simples e está representada de forma ilustrativa na FIG. 3.

Figura 3 - Estrutura da cromatografia a gás



Fonte: MAGALHÃES, 2017.

No cilindro de gás encontra-se a fase móvel, que é o gás de arraste. Geralmente os gases mais empregados são o Hélio (He), Nitrogênio (N₂), Hidrogênio (H₂) dentre outros, sob uma pressão alta, sendo importante mencionar que esses gases não interagem com as substâncias a serem analisadas e sua vazão não deve variar no decorrer da análise (COLLINS; BRAGA; BONATO, 1997, p. 153).

Existem diversos modelos de injetores de amostra. Os mais comuns envolvem a introdução de amostras líquidas com uma microseringa dotada de uma agulha. A agulha passa através de um septo de borracha e ejeta a amostra em um bloco de metal aquecido que está na entrada da coluna, denominado *inlet*. A temperatura do injetor deve ser suficiente para que a amostra liquefeita vaporize rapidamente sem que ocorra decomposição da amostra. Uma regra eficiente é manter o injetor da amostra aproximadamente na temperatura de ebulição do componente menos volátil, assim será garantido que todos os componentes presentes na amostra serão evaporados (MENDHAM et al., 2017, p. 1).

A técnica de preparação de amostra e amostragem de maior relevância para a quantificação dos solventes residuais em CG se trata da técnica de headspace, onde a amostra é adicionada em um tubo de vidro resistente a altas pressões junto ao diluente que tem como finalidade extrair os analitos do interior da amostra. Em seguida o recipiente é vedado hermeticamente e agitado para facilitar a dispersão dos

compostos no diluente. O recipiente é então aquecido até a temperatura de ebulição dos compostos de interesse e depois o vapor produzido é amostrado e inserido no Cromatógrafo gasoso (RESTEK, 2000, p. 3).

A coluna cromatográfica a ser usada é determinada de acordo com o método definido. A coluna é um tubo extenso, podendo ser de vidro, cobre, aço inox, etc. É por ela que a amostra vai interagir com a fase estacionária e o detector irá quantificar e indicar os elementos que foram separados pela coluna cromatográfica e processar os dados para serem avaliados (COLLINS; BRAGA; BONATO, 1997, p. 155).

3.9 Validação do método analítico

Segundo ANVISA (2017), validação analítica pode ser entendido como “a avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos”.

Quando se fala em validação de um método é necessário um planejamento contínuo no decorrer da avaliação do método e até mesmo no seu desenvolvimento, para ter certeza que ele apresentará dados confiáveis, entendíveis e que não acarretará em prejuízos financeiros incorrigíveis. Resumindo, a validação de métodos garante segurança em seu uso cotidiano, podendo caracterizá-lo como a metodologia que proporciona documentos claros e evidentes de que determinado procedimento responde favoravelmente aquilo que lhe é estabelecido (RIBANI et al., 2004, p. 772).

3.9.1 Especificidade/Seletividade

Especificidade/Seletividade “é a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz” (ANVISA, 2003). A seletividade é responsável por analisar, de modo evidente, os elementos em avaliação na presença de substâncias que podem causar alguma interferência na amostra em questão (RIBANI, et al., 2004, p.773).

Segundo o INMETRO, para a averiguação da seletividade estão expostos dois tipos de ensaio resumidos no QUADRO 3, sendo o primeiro uma análise comparativa entre o padrão e a amostra da metodologia que será validada e com a metodologia já

validada, possibilitando determinar se o método que será validado tem competência para reconhecer seu componente de interesse (analito), na existência de substâncias interferentes. O segundo avalia a amostra com a presença de muitas substâncias interferentes junto ao componente de interesse, com o objetivo de analisar o tipo de efeito que os interferentes causam no momento da identificação (INMETRO, 2011, apud NETO; BARROS, [2010?], p. 10)¹⁰.

QUADRO 3 - Avaliação da seletividade

Procedimento	Demonstrar	Comentários
a) Fazer a análise com a amostra e materiais de referência pelo método em estudo e outros métodos validados.	Habilidade do método em estudo de identificar e dosar o analito na presença de interferentes.	Evidências necessárias para dar suporte e gerar confiabilidade suficiente.
b) Analisar amostras contendo vários interferentes suspeitos na presença do analito de interesse.	Efeito de interferentes - a presença de interferente acentua ou inibe a detecção ou quantificação do analito de interesse.	Se alteram resultados, aperfeiçoar o método ou selecionar outro mais adequado.

Fonte: Quadro extraído do INMETRO, 2011, p.5.

Pode-se concluir que, a seletividade está presente na primeira etapa do desenvolvimento de um método de separação e sua validação, sendo necessário uma reavaliação constante no decorrer da validação e posteriormente uso do método. Determinadas amostras tem a capacidade de sofrer degradação, produzindo elementos o quais não foram identificados inicialmente, podendo coeluir com o composto de interesse (RIBANI et al, 2004, p. 773).

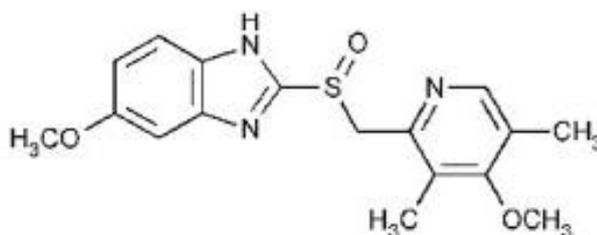
3.10 Omeprazol

Omeprazol é um medicamento utilizado no tratamento de doenças como gastrite, úlceras gástricas, esofagite de refluxo, podendo também agir como um protetor gástrico para aqueles que utilizam remédios que causam um certo incômodo no estômago (PANDEY et al., 2011, p. 1, tradução nossa). Lançado em 1988, o Omeprazol era conhecido comercialmente com o nome de Losec na Europa

¹⁰ INMETRO - INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. DOQ-CGCRE-008-Orientação sobre Validação de Métodos Analíticos (Revisão 03-Fev. 2010), 2010B.

(MURAKAMI, 2009, p. 24), “sendo um potente inibidor reversível da bomba de prótons gástrica hidrogênio, potássio e adenosina trifosfatase ($H^+ / K^+ -ATPase$)” (PANDEY et al., 2011, p.1). Sua estrutura é indicada na FIG.2.

Figura 2 - Fórmula estrutural do Omeprazol



Fonte: Pandey et al., 2011.

Segundo Neo Química (2016, p. 2), o Omeprazol atua através da inibição da $H^+ K^+ ATPase$, enzima encontrada na célula parietal do estômago, incumbida por uma das fases finais no momento de formação de ácido gástrico.

Sabe-se que, “essa ação farmacológica, dose-dependente, inibe a etapa final da formação de ácido no estômago, proporcionando assim uma inibição altamente efetiva tanto da secreção ácida basal quanto da estimulada, independentemente do estímulo” (NEO QUÍMICA, 2016, p. 2).

Verificou-se que a potência do Omeprazol é muito aumentada em meio ácido, provavelmente devido a uma alteração na estrutura da bomba protônica da célula parietal, tornando-a mais susceptível aos efeitos do Omeprazol em pH baixo (SILVA, 2002 apud SOUSA et al., 2005, p. 206)¹¹

O uso prolongado de qualquer medicamento não é vantajoso. O Omeprazol não é diferente, seu uso prolongado pode gerar efeitos indesejáveis, como hipomagnesemia, falta de vitamina B12 e ferro, vulnerabilidade às infecções geradas por *Clostridium difficile*, etc. Tudo isso pode acontecer porque ele afeta o momento de absorção da vitamina B12, a qual está associada às células vermelhas formadas no sangue. Na falta da vitamina B12, o paciente pode apresentar dificuldade para dormir, estresse, sensação de enfraquecimento. O Omeprazol ainda pode causar sérios danos até mesmo no sistema nervoso central, o que afetaria muito a saúde de quem o utiliza (ARAÚJO, 2017, p. 1).

¹¹ SILVA, P. Farmacologia. 6a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

4 METODOLOGIA

A metodologia desse trabalho visa utilizar a técnica de cromatografia a gás com o objetivo de identificar os solventes residuais presentes em três fabricantes do medicamento Omeprazol cápsulas de forma seletiva e específica.

Visto que será necessário realizar o processo de desenvolvimento da metodologia para a base do projeto. Porém todo o estudo será direcionado por normativas nacionais da área em questão, explicitadas pela ANVISA, pelos guias do ICH, pelos compêndios Farmacopeia Brasileira, Farmacopeia Europeia e Farmacopeia Americana.

Para a parte experimental do trabalho foram utilizados três produtos do Omeprazol 8,5% pellets de diferentes fabricantes obtidos em uma farmácia, nomeados respectivamente de amostras PH, T e G.

Posteriormente, identificou-se cada um dos solventes pertinentes as três principais rotas de síntese que serviram como referência para o estudo, sendo eles, Metanol, Cloreto de Metileno, Acetato de Etila, Etanol, Acetona, Tolueno e Álcool Isopropílico.

Para viabilizar a elucidação dos solventes presentes em cada um dos fabricantes estudados, as amostras foram dissolvidas em dimetilformamida, solvente de baixa volatilidade ideal para sistemas de extração por *headspace*.

Baseando-se no ICH, determinou-se a classe de cada um dos solventes e suas respectivas concentrações cabíveis ao final do processo. Em seguida caracterizou-se cada um dos analitos avaliando seus pontos de ebulição e polaridade, a fim de definir o parâmetro a ser utilizado na configuração do equipamento.

4.1 Instrumentação

A instrumentação foi utilizada obedecendo as normas de qualidade para boas práticas de fabricação descritas na resolução 17/2010 da ANVISA. Assim sendo, todos os instrumentos utilizados para o desenvolvimento do método referente a este trabalho, passam por um processo de qualificação anual e encontram-se em condições adequadas de uso e apresentam resultados com alto grau de confiabilidade.

4.1.1 Balança analítica

Para a realização das pesagens das amostras de Omeprazol em pellets utilizou-se uma balança analítica da marca Mettler Toledo, modelo XPS205 que possui cinco casas decimais, ou seja, propicia pesagens de até décimos de miligrama.

Figura 3 - Balança XPS205 da marca Mettler Toledo



Fonte: Próprio autor

4.1.2 Ultrassom

Visto a complexidade de solubilização das amostras em questão foi empregada a técnica de ultrassom para facilitar a desintegração efetiva das amostras no diluente escolhido. Para fazer o ultrassom foi utilizado o instrumento de ultrassom em banho de água da marca UNIQUE (FIG.4).

Figura 4 - Aparelho de ultrassom

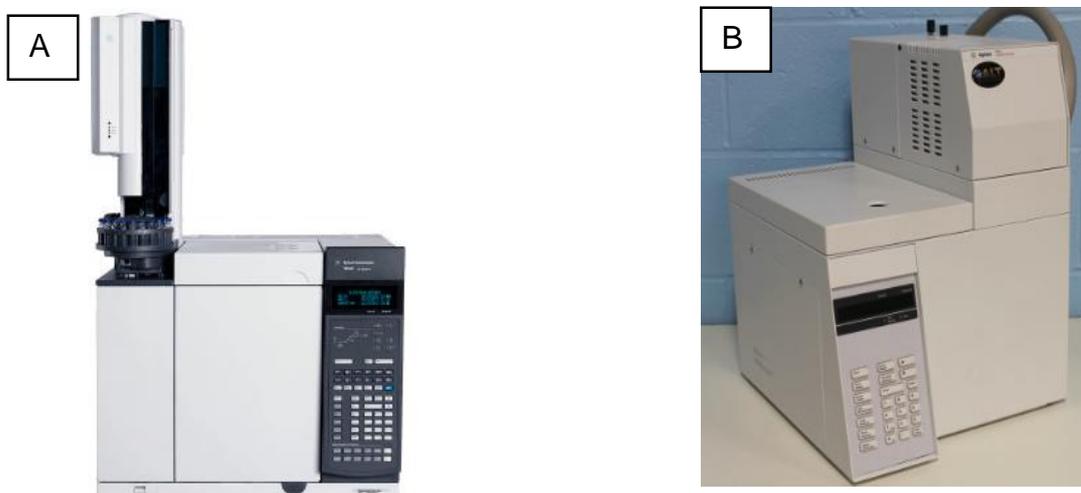


Fonte: Aatoria própria

4.1.3 Cromatografia Gasosa à Headspace (GC)

Toda a metodologia foi desenvolvida e trabalhada por cromatografia gasosa acoplada à Headspace. Para tanto foi empregado um Cromatógrafo a gás da marca Agilent Technologies do modelo 7890 B, (FIG. 5- A), munido de amostrador automático com resfriador de amostras, forno de colunas com controlador de temperatura e detector por ionização de chama acoplado à um Headspace do modelo 7694 E (FIG. 5 - B).

Figura 5 - Cromatógrafo à Gás Agilent 7890-A e Headspace Agilent 7694E- B

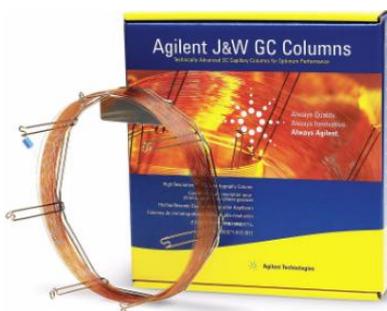


Fonte: Agilent

4.1.4 Coluna cromatográfica

A coluna utilizada para o desenvolvimento do método é do modelo DB-624, com 60 metros de comprimento x 0,53 milímetros de sílica fundida revestida com uma camada de 5,0 μm de 6% Cianopropifenil e 94% de dimetilpolisiloxano, como mostrado na FIG. 6.

Figura 6- Coluna cromatográfica DB-624



Fonte: Agilent

4.1.5 Micropipetas automáticas

Visto a necessidade da dosagem em pequenas quantidades dos solventes, foram empregados micropipetadores da marca Eppendorf de 100 a 1000 μL , 10 a 100 μL e 1 a 10 μL , garantindo precisão na coleta (FIG. 7).

Figura 7 - Micropipeta



Fonte: Eppendorf

4.2 Preparo das soluções

Para o preparo das amostras utilizou-se os padrões que possuem alta pureza e são caracterizados segundo a resolução 166/2017 do Ministério da Saúde. O preparo das soluções foram feitas com base nos limites aceitáveis de cada solvente.

4.2.1 Preparo das amostras dos solventes dos DMF's

- Diluente: Pipetou-se 5 ml de dimetilformamida para *vial* de *headspace* e reservou.

- Amostra: Com um micropipetador, pipetou-se 379 μL de Metanol; 76,4 μL de Etanol; 110,8 μL de Acetato de Etila; 127,55 μL de Acetona; 20,531 μL de Tolueno; 9,02 μL de Cloreto de Metileno e 127,22 μL de Álcool Isopropílico para balão volumétrico de 100 mL, completou-se o volume com diluente, agitou-se e depois transferiu-se para um *vial* de *headspace* 5 mL da amostra usando uma pipeta volumétrica. Em seguida o *vial* foi lacrado e reservado.

4.2.2 Preparo das amostras do produto acabado para os fabricantes PH, T e G

- Fabricante PH: Utilizou-se 5 cápsulas de Omeprazol 8,5% pellets do fabricante em questão, abriu-as pesando os pellets na balança até dar uma quantidade o suficiente de 1000 mg. Triturou-se os pellets em um graal de porcelana, transferiu-se para *vial* de *headspace* e adicionou-se 5 mL do diluente, levou-se ao ultrassom por 15 minutos. Em seguida o *vial* foi lacrado e reservado.

- Fabricante T: Utilizou-se 5 cápsulas de Omeprazol 8,5% pellets do fabricante em questão, abriu-as pesando os pellets na balança até dar uma quantidade o suficiente de 1000 mg. Triturou-se os pellets em um graal de porcelana, transferiu-se para *vial* de *headspace* e adicionou-se 5 mL do diluente, levou-se ao ultrassom por 15 minutos. Em seguida o *vial* foi lacrado e reservado.

- Fabricante G: Utilizou-se 5 cápsulas de Omeprazol 8,5% pellets do fabricante em questão, abriu-as pesando os pellets na balança até dar uma quantidade o suficiente de 1000 mg. Triturou-se os pellets em um graal de porcelana, transferiu-se para *vial* de *headspace* e adicionou-se 5 mL do diluente, levou-se ao ultrassom por 15 minutos. Em seguida o *vial* foi lacrado e reservado.

4.3 Parâmetros Cromatográficos

Para estabelecer os parâmetros cromatográficos foi necessário a caracterização de cada solvente a qual definiu-se seus pontos de ebulição, solubilidade e outros. Em seguida foi possível determinar cada parâmetro a ser

utilizado no *OpenLab*® que é um software que configura o GC. Os parâmetros empregados foram:

- Temperatura de entrada (*inlet temperature*): 250 °C,
- Taxa de divisão (*Split ratio*): 2:1
- Gás de arraste (*carrier gas*): Hélio
- Pressão de entrada (*Inlet pressure*): 160 KPa
- Pressão no divisor (*at the splitter*): 60 KPa
- Coluna (*Column*): DB-624 60 m x 0,53 mm de sílica fundida revestida com uma camada de 5,0 µm de 6% de Cianopropifenil e 94% de dimetilpolisiloxano, que é uma coluna com polaridade média.
- FID (detector de chamas): 300 °C 40mL/min e o Hélio de 400 mL/min air.
- Tempo de corrida: 30 minutos

4.4 Análise no CG

Após o preparo da amostra descrita no item 4.2.1, transferiu-se para o *headspace* onde já encontrava-se configurado. Injetou-se primeiramente o diluente dimetilformamida de forma concentrada para determinar seu tempo de retenção e subsequente a amostra contendo os determinados solventes.

Em seguida, as amostras PH, T e G foram preparadas seguindo o procedimento descrito no item 4.2.2 e inseridas no *headspace* para análise. Sendo que todas as análises seguiram os parâmetros cromatográficos do item 4.3.

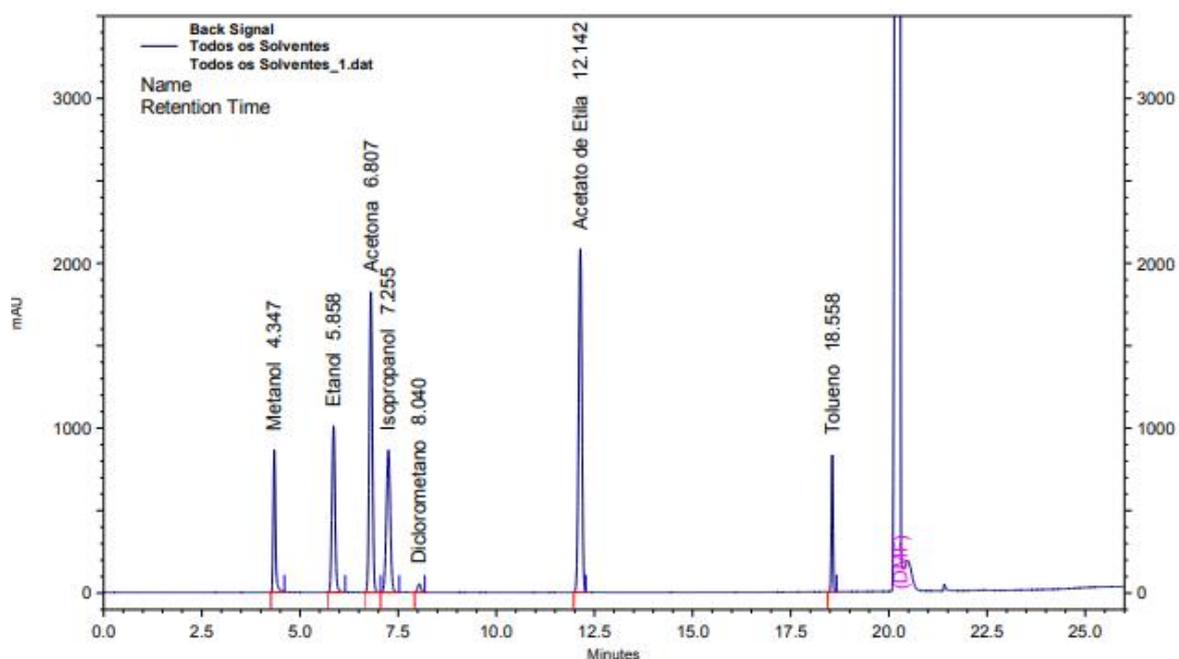
5 RESULTADO E DISCUSSÃO

A fim de verificar a presença de solventes residuais no medicamento Omeprazol 8,5% pellets de três fabricantes mais comuns no mercado brasileiro, foram feitas pesquisas em três DMF's distintos como referência suas devidas rotas de síntese. Dessa forma, pôde-se comprovar o poder seletivo e específico da metodologia proposta. Para isso foram feitas análise no cromatógrafo gasoso acoplado a *headspace*.

5.1 Seletividade

Conforme demonstra a FIG.8, a metodologia proposta tem seletividade satisfatória o que assegura que o pico de resposta principal seja exclusivamente do composto de interesse, sendo aquele a qual se quer avaliar (RIBANI, et al., 2004, p.773).

Figura 8- Cromatograma indicando os solventes residuais



Fonte: Aatoria própria

Desse modo, obteve-se o tempo de retenção de cada um dos solventes descritos na Tabela 3 e comprovou-se através dos picos de interesse que não ocorreram quaisquer co-eluições com algum outro composto indesejado.

Em estudos feitos por Cheng et al (2010, tradução nossa), para determinar a seletividade do método avaliando vários solventes residuais, classe 1, classe 2 e classe 3, obtiveram um tempo de retenção bem próximos com os determinados neste trabalho, sendo por exemplo o metanol saindo a um tempo de 3 minutos e 53 segundos, o etanol em 4 minutos e 66 segundos. A variação do tempo se dá justamente devido ao método que foi aplicado, ao tipo de coluna, a forma de preparo da solução, a determinação dos parâmetros cromatográficos, entre outros.

Tabela 3 - Tempo de Retenção

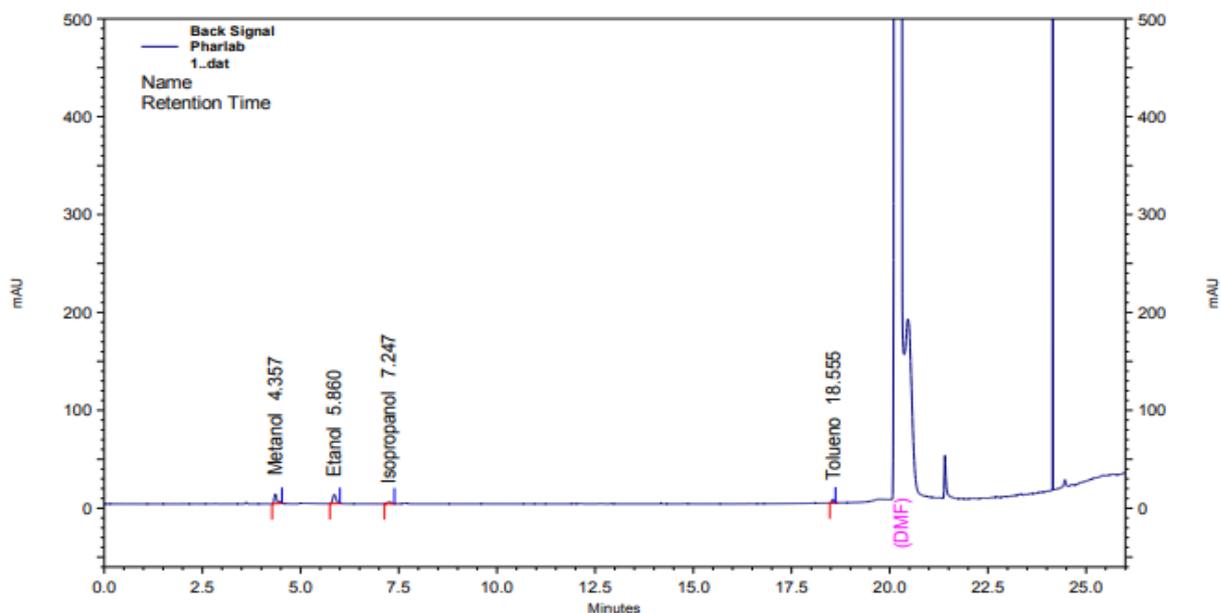
Solvente	Tempo (minutos)
Metanol	4.347
Etanol	5.858
Acetona	6.807
Isopropanol	7.255
Diclorometano	8.040
Acetato de Etila	12.142
Tolueno	18.558
Diluyente	20.225

Fonte: Própria autoria

5.2 Identificação dos solventes presentes nos fabricante PH, T e G.

De acordo com os resultados, foi possível detectar a presença de metanol classe 2, etanol classe 3, isopropanol classe 3 e tolueno classe 2 na amostra do fabricante PH (FIG.9).

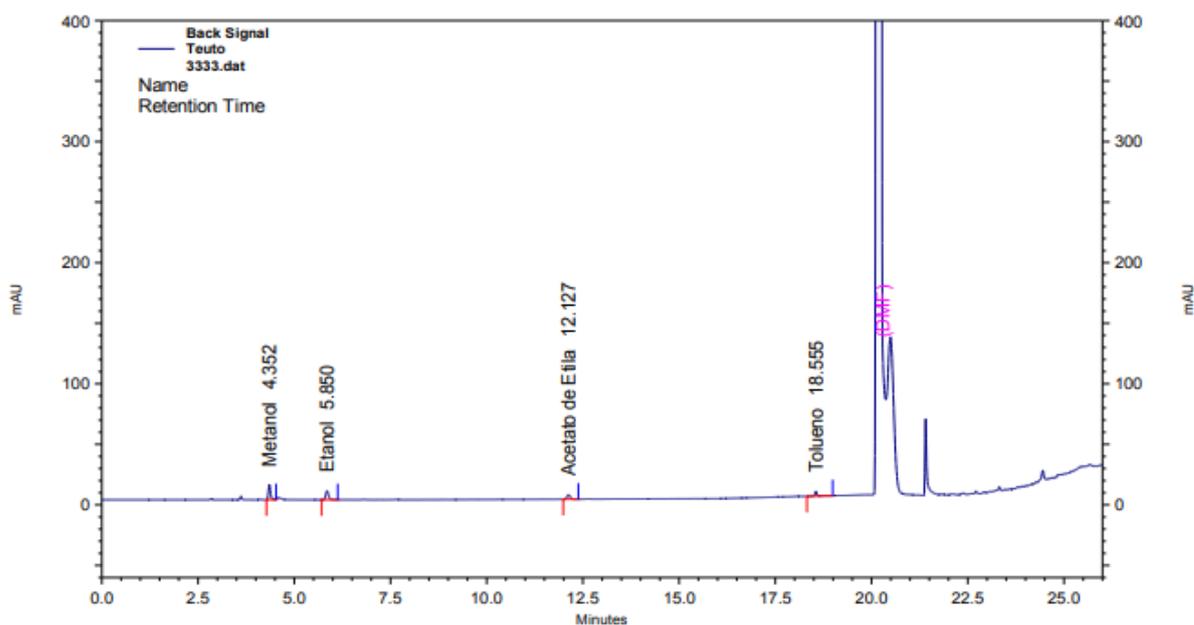
Figura 9 – Cromatograma indicando os solventes detectados na amostra PH



Fonte: Autoria própria

Detectou-se metanol classe 2, etanol classe 3, acetato de etila classe 3 e tolueno classe 2 na amostra do fabricante T, visto que na amostra anterior representado pela figura 9 foi detectado isopropanol, mas não foi detectado Acetato de Etila como na amostra abaixo (FIG.10).

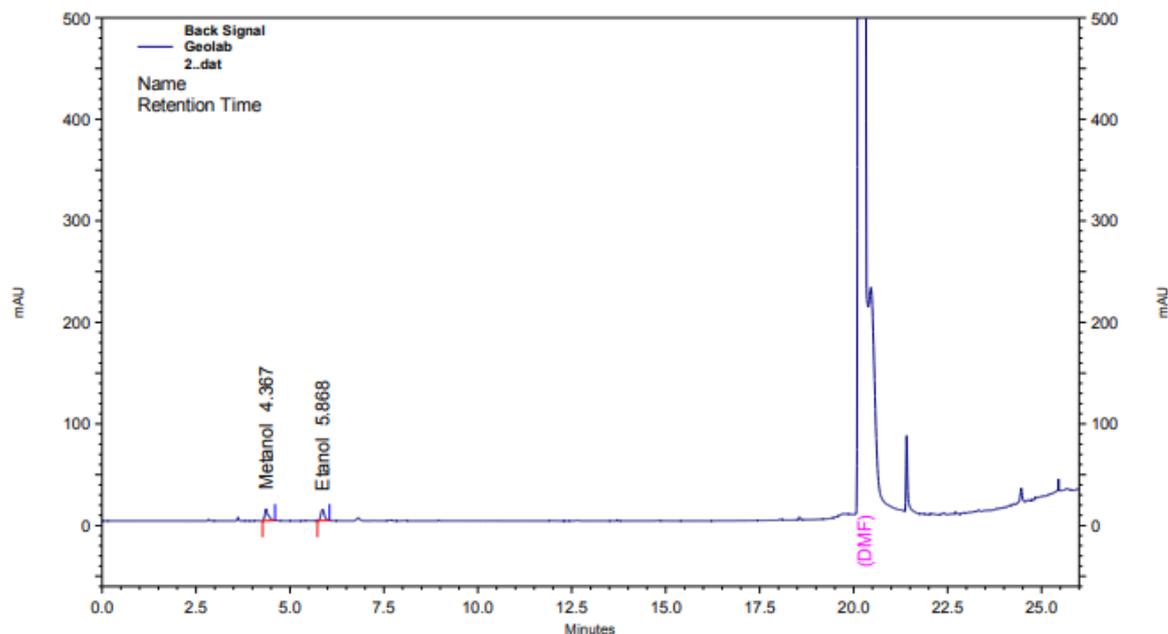
Figura 10 – Cromatograma dos solventes detectados na amostra T



Fonte: Autoria própria

Já na amostra G (FIG.11), apenas dois solventes foram detectados, metanol classe 2 e etanol classe 3, se comparada com as amostras PH e T, foi a que possuiu menor presença de solventes detectáveis.

Figura 11 – Cromatograma dos solventes detectados na amostra G



Fonte: Autoria própria

Visto o risco toxicológico que solventes podem trazer ao paciente sugere-se que sejam realizados estudos de quantificação destes solventes na formulação do produto para garantir a integridade do medicamento e comprovar que estão dentro das quantidades aceitáveis indicados nos guias do ICH. Segundo o estudo feito por Pandey (2011, tradução nossa) para determinação dos solventes residuais do Omeprazol, é necessário uma validação completa, determinado além da seletividade, o limite de quantificação, a robustez e a precisão desses solventes, sendo assim possível ter certeza que esses solventes estão dentro do permitido.

No estudo feito por Reddy (2009, tradução nossa), para determinação dos solventes residuais no medicamento Omeprazol através da CG, a qual avaliaram os solventes Metanol, Acetona, Álcool Isopropílico, Cloreto de Metileno e Tolueno presentes no medicamento. Foi feita uma validação completa da técnica analítica, como sugerido no ICH na diretriz Q2B, avaliando a seletividade do método, limite de detecção e quantificação, linearidade e precisão.

Segundo a Farmacopeia Mercosul (2015, p. 3), os produtos farmacêuticos devem possuir quantidades de solventes residuais inferiores àqueles os quais os

dados de referências de segurança permitam. É necessário evitar o uso de solventes que provocam algum tipo de toxicidade inaceitável, como os solventes da classe 1, identificados na TAB. 1, na fabricação de ingredientes para o produto acabado, a não ser que seu uso seja justificado e aprovado. Como visto, nenhum solvente classe 1 foi detectado nas amostras.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho demonstrou a capacidade seletiva de um método analítico desenvolvido para detecção de solventes residuais provenientes da rota de síntese Omeprazol 8,5% pellets aplicando a ele as condições necessárias para comprovar sua capacidade de evidenciar tais compostos de forma específica na presença dos demais componentes.

Aplicando tal metodologia para a verificação da presença dos solventes residuais provenientes das rotas de síntese do produto acabado Omeprazol 8,5% pellets de três diferentes fabricantes, evidenciou-se a presença de solventes como o metanol classe 2 e etanol classe 3 em todas as rotas, e demais como acetato de etila classe 3 na amostra T e tolueno classe 2 nas amostras T e PH e também isopropanol classe 3 na amostra PH.

É importante ressaltar, que todos os solventes residuais, mesmo os classe 3 que apresentam baixo potencial tóxico, devem ser controlados de forma severa, seguindo os guias do ICH e sempre que possível, o ideal seria que fossem empregados solventes menos tóxicos.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. Brasília DF, 2010a.

_____. **Uso de mistura de solventes na fabricação de IFAs**. 2016a.

_____. **Insumos Farmacêuticos Ativos**. Brasília, 2016b.

_____. **Gestão 2005-2010: principais realizações**. Brasília, 2010a.

_____. **RDC Nº 166**, 2017.

_____. **Material de partida nos processos de produção de insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese e semissíntese**. Brasília, 2015.

_____. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília DF, 2010.

AKKARI, A. C. S. et al. **Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes**. São Carlos: [s. n.], 2015.

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistema de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716 p.

ARAÚJO, E. G. M. de. Riscos e benefícios do uso prolongado de Omeprazol. **Revista online IPOG especialize**, Belém, v. 1, n. 14, p. 1-23, dez. 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/elisangela-graim-de-matos-araujo-128131514.pdf>. Acesso em 15 mai. 2018.

BARACAT, M. M. et al. Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de sinvastatina. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 3, p. 427-432, 2009.

REDDY, M. S. Residual Solvents Determination by HS-GC with Flame Ionization Detector in Omeprazole Pharmaceutical formulations. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 2, p. 230-234, 2009.

BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: A descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6 B, p. 1172-1180, abr. 2002. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/26352570_Estrategia_de_simplificacao_molecular_no_planejamento_racional_de_farmacos_A_descoberta_de_novo_agente_cardioativo>. Acesso em: 30 abr. 2018.

BIANCOLLI, A. L. G.; INFORSATO, F. J. **A Química Medicinal: Uma visão geral**. 2010. 16 p. Monografia-Universidade de São Paulo-Instituto de Química de São Carlos- IQSC, São Carlos 2010.

BONATO, P. S. Cromatografia Gasosa. In: COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L. **Introdução a métodos cromatográficos**. 7 ed. Campinas, SP: UNICAMP, 1997. p. 141-180.

CERA, T. P.; PANCOTE, C. G. Planejamento de fármacos. **Revista Científica Unilago**. Disponível em <<http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoanterior/Sumario/2013>>. Acesso em 19 de abr. 2018.

CHENG, C. et. al. A generic static headspace gas chromatography method for determination of residual solvents in drug substance. **Journal Chromathography A**.

CIECHORSKI, B. de F. et al. Determinação do teor de ácido acetilsalicílico 100mg dispensados em farmácia de manipulação na Zona da Mata/RO. **Revista Saberes**, Rolim de Moura, v. 4, n. 1, p. 108-116, jan./jun. 2016.

COLLINS, C. H. Cem anos das palavras cromatografia e cromatograma. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 4, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n4/30277.pdf>>. Acesso em 27 de mai. 2018.

Farmacopeia Mercosul. **Solventes Residuais**. Brasília, 2015. Disponível em <http://www.anmat.gob.ar/webanmat/mercosur/acta_115/P_Res_XX_15_Solventes_residuais_PT.pdf>. Acesso em 22 de out. 2018.

FERRAZ, M. S. S. **Estudo Teórico da relação ensaios de degradação forçada e estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos**. 2016. 51 p. Monografia (Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas)-Farminguinhas Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2016.

FILHO, J. M. **A Indústria Farmacêutica no Brasil: Um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos**. 2014. 84 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Econômicas)-Universidade Estadual Paulista- UNESP, Araraquara, 2014.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 1889 p.

GOULART, D. S. **Aplicações das técnicas de cromatografia no diagnóstico toxicológico**. 2012. p. 33. Dissertação (Doutorado em Patologia Clínica e Cirurgia Animal). Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

GRIMM, L. et al., **Análises de solventes residuais em produtos farmacêuticos**. 2010. 3p. Iniciação Científica (Faculdade de Farmácia) -Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2010.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 81-98, set. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300006> Acesso em: 04 maio 2018.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Impurities: Guideline for residual solvents Q3C (R6). 2016.** Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C__R6__Step_4.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2018.

LEITE, S. N.; VIEIRA, N.; VEBER, A. P. **Estudos de utilização de medicamentos, uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina.** 2006. p. 793-802. Tese (Mestrado em Saúde e Gestão do Trabalho)-Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2006.

MAGALHÃES, Lana. **Cromatografia. Toda matéria.** 2017. Disponível em <<https://www.todamateria.com.br/cromatografia/>>

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. **A importância da síntese de fármacos.** Cadernos temáticos de química nova na escola, Nº 3, p. 16- 22. Maio 2001. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>>. Acesso em: 5 de maio 2018.

MURAKAMI, F. S. **Omeprazol sódico: Caracterização das propriedades físico-químicas e desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes.** 2009. 98 p. Tese (Pós graduação em Farmácia)-Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

NEO QUÍMICA. Omeprazol. 2016 disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3402622017&pIdAnexo=5192973>

NETO, L. G. A.; BARROS, K. V. G. **Validação Analítica Quantitativa: Comparação entre os parâmetros de desempenho da ANVISA e do INMETRO.**[2010?]. 20 p. Monografia (Pós-Graduação em Vigilância Sanitária)-Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiás, [2010?].

OLIVEIRA, K. N. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de sulfonamidas e sulfonilidrazonas.** 2005. 128 p. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, Florianópolis 2005.

PANDEY.S. et al. Residual solvent determination by Head space gas chromatography with flame ionization detector in Omeprazole API. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** São Paulo, vol. 47, n. 2, p. 1-6, jun. 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1984-82502011000200019&script=sci_arttext>. Acesso em: 07 de abril de 2018.

RANGE, H. P. et al. **Farmacologia.** 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 7 p.

_____. **Farmacologia.** 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1939 p.

RIBANI, M., et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova,** Campinas, v. 27, n. 5, p. 771-780, jun. 2004.

SOUSA A.L., et al. Determinação do teor de Omeprazol por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em matérias-primas e produtos acabados. **Revista de Farmácia Suplemento**. Suplemento v.2, p. 206, 2005. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=ptBR&as_sdt=0%2C5&q=degrada%C3%A7%C3%A3o+do+omeprazol&btnG=>>. Acesso em: 07 de abril 2018

SINGH, J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. **Journal of Pharmacology e Pharmacotherapeutics**, India, v. 6, n. 3, p. 185-187, ago. 2015.

VIANNA, C. M. M. **Indústria Farmacêutica: Uma análise da estrutura e evolução industrial**. Instituto de Medicina Social. Universidade Estadual do Rio de Janeiro setembro de 1995.

VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. **A regulamentação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. 671 p.