

Construção de Modelos para Quantificação de Cloridrato de Metformina usando Wavelets nos Espectros no Infravermelho

Muriel Silveira Bovolini

Programa de Pós Graduação em Sistemas e Processos Industriais
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC,
96815-900, Santa Cruz do Sul, RS
E-mail: murielsilveira@hotmail.com

Ruben Edgardo Panta Pazos

Departamento de Matemática e Programa de Pós Graduação em Sistemas e Processos Industriais
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC,
96815-900, Santa Cruz do Sul, RS
E-mail: rpazos@unisc.br

Marco Flores Ferrão

Departamento de Química e Física e Programa de Pós Graduação em Sistemas e Processos Industriais
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC,
96815-900, Santa Cruz do Sul, RS
E-mail: ferrao@unisc.br

No presente trabalho, o objetivo foi desenvolver um método de identificação de fármacos antidiabéticos, a partir de dados da espectroscopia no infravermelho, buscando o grau de similaridade entre as amostras estudadas, bem como quantificar a presença do princípio ativo *metformina* com o auxílio de métodos matemático com as Transformadas Wavelets.

O fármaco escolhido para essa pesquisa é o cloridrato de metformina, um medicamento usado para pacientes caracterizados pela elevação da glicose (açúcar) no sangue acima da taxa normal (hiperglicemia). Geralmente os métodos utilizados na quantificação e qualificação de fármacos estão baseados em técnicas que representam desvantagens, tais como: a destruição da amostra, preparação da amostra e elevado tempo de análise.

Assim, propõe-se utilizar a espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (*Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy – DRIFTS*) no estudo e caracterização de medicamentos contendo cloridrato de metformina. A espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier ou a espectroscopia com reflexão total atenuada, aliada as técnicas de quimiometria, vem sendo cada vez mais utilizadas (FERRÃO, 2004). A reflexão difusa ocorre em superfícies não totalmente planas, podendo o substrato ser contínua ou fragmentada (na forma de pó). Neste processo de reflexão o feixe de luz incidente penetra a superfície da amostra, interagindo com a matriz, retornando à superfície da mesma, após absorção parcial e múltiplos espalhamentos (FERRÃO, 2001). A técnica de reflexão difusa é amplamente aplicada aos equipamentos que operam no infravermelho próximo, ou associada àqueles que operam na região do infravermelho médio, sendo conhecida por espectroscopia por reflexão difusa no infravermelho médio com transformada de Fourier (**DRIFTS**).

Os espectros obtidos são tratados pelas seguintes ferramentas matemáticas: transformadas Wavelets e métodos de regressão por mínimos quadrados parciais (**PLS**).

As Wavelets são úteis para análise de sinais 1D e imagens, para comprimir dados desses sinais e imagens, para reduzir ou eliminar ruídos. As Transformadas Wavelets, dividem os dados em componentes de frequências, e depois cada componente será estudada com uma resolução adequada a sua escala. Têm vantagens sobre os métodos tradicionais de Fourier para analisar as situações físicas onde os sinais contem descontinuidade e pontos afiados.

Entre as transformadas wavelets destaca-se a família das Transformadas Daubechies, que representam vantagens sobre a Transformada Haar. A Transformada wavelet Daub4 foi criada por Ingrid Daubechies no final da década de 80. Uma transformada discreta wavelet, quando aplicada a um sinal, decompõem em duas sub sinais a_1 (onde se acumula a maior parte da energia do sinal original) e d_1 , mediante seus filtros de passa baixa e passa alta.

Para desenvolver a pesquisa, partiu-se do fato que o espectro registre os componentes de uma formulação farmacêutica incluindo o fármaco e excipientes, neste caso a substância ativa mais importante, cloridrato de metformina. Depois, se aplica a transformada Wavelets até vários níveis e assim buscar uma nova abordagem para caracterizar as formulações farmacêuticas estudadas. O material usado foi o reagente do padrão da Farmacopéia, o Cloridrato de Metformina puro. Os equipamentos utilizados foram a balança analítica Gilbertini E 425 – B, o software OMINIC ESP – Nicolet (inp), o espectrofotômetro FT-IR Nicolet Magna 550, o dispositivo de Reflectância Difusa (DRIFTS) – Pike Technologies e o sistema computacional Maple. O espectro DRIFTS do cloridrato de metformina é mostrado na Figura 01.

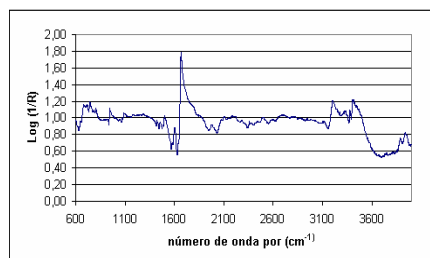


Figura 01 – Espectro DRIFT do princípio ativo puro cloridrato de metformina.

Na figura 02, se observa os diferentes níveis de frequência em forma interativa Daub4 que o fármaco gerou. O método foi implementado num sistema computacional algébrico MAPLE.

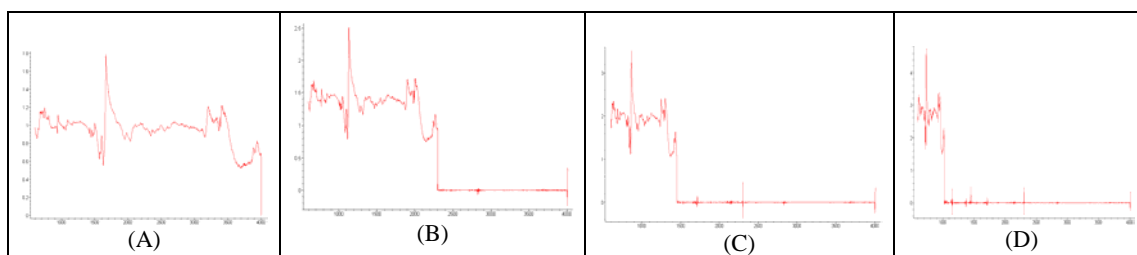


Figura 02 – Diferentes níveis da Transformada Daub4 do espectro do cloridrato de metformina. (A) Sinal original do fármaco cloridrato de metformina puro; (B) primeiro nível da Transformada Daub4; (C) segundo nível da Transformada Daub4; (D) terceiro nível da Transformada Daub4.

Neste trabalho se desenvolveu uma técnica visando reduzir o número de características dos espectros no infravermelho, para posterior identificação da substância ativa, e o uso da transformada wavelet Daub4. O objetivo da compactação dos sub sinais ou de comprimir o espectro em sub níveis neste trabalho é diminuir o número das características a ser analisadas.

Trata-se de um método eficaz e robusto, onde as amostras não são destruídas por reagentes químicos, e podem ser submetida a novas análises, tal como age a quimiometria moderna, fornecendo boa precisão, sem gerar resíduos nas análises, resultando amostras preliminares e promissoras, garantindo a qualidade do fármaco, sem ser destruído, nem contaminar a amostra.

Mediante a grande variedade disponível de medicamentos hipoglicêmico no mercado farmacêutico, estudou-se a substância ativa cloridrato de metformina, estudos paralelos sobre amostras contendo a substância ativa glibenclamida estão sendo realizados. Os resultados de tais experimentos serão de grande utilidade para a análise da qualidade na indústria farmacêutica.

Referências

- [1] FERRÃO, Marco. F. Técnicas de Reflexão no Infravermelho Aplicadas na Análise de alimentos. . In: Revista Tecno-lógica, Santa Cruz do Sul, vol.5, nº 1, p.65-85, jan./jun. 2001.
- [2] FERRÃO, Marco.F. et al. Determinação Simultânea dos Teores de Cinza e Proteína em Farinha de trigo Empregando NIRR-PLS e DRIFT-PLS. In: Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas, vol. 24, nº 3, p.333-340, jul./set. 2004.
- [3] OLIVEIRA, Hélio.M. Análise de Sinais para Engenheiros. Uma Abordagem via Wavelets. Rio de Janeiro: Brasport, 2007.