

Desenvolvimento e validação de metodologias analíticas quantitativas por RMN para controle de qualidade de produtos formulados

Maiara da Silva Santos¹; Luiz Alberto Colnago²

¹Aluna de doutorado em Química, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, SP, maiara@iqsc.usp.br;

²Pesquisador, Embrapa Instrumentação, São Carlos, SP.

A necessidade de um controle de qualidade seguro e confiável em produtos provenientes das indústrias farmacêuticas e de agrotóxicos torna as análises de seus ativos extremamente importantes para os fabricantes, bem como para os usuários desses produtos. Anteriormente à comercialização, os fármacos e os agrotóxicos precisam ser devidamente registrados nos órgãos regulamentadores (ANVISA, IBAMA, INMETRO e MAPA) e, para isso, uma série de estudos físico-químicos e toxicológicos deve ser realizada. Dentre os ensaios exigidos encontra-se a determinação do teor do ativo (seja na matéria-prima ou no produto final). Muitos métodos normatizados são empregados com tal objetivo, no entanto a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma ferramenta analítica pouco abordada para este fim, mesmo possuindo uma grande potencialidade. Assim como para qualquer técnica analítica quantitativa, a validação das metodologias por RMN é indispensável para garantir que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. E para que estes sejam reconhecidos pelos órgãos regulamentadores, essas validações devem ser baseadas nas normativas específicas para cada caso. Iniciou-se o presente trabalho analisando o fármaco paracetamol, uma vez que a normativa a ser seguida neste caso (Resolução RE nº 899 – Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos) é mais simples que a normativa que deve ser considerada para as análises de agrotóxicos (ABNT NBR 14029 – Agrotóxicos e afins: Validação de Métodos Analíticos). Para isso, utilizaram-se padrões analíticos certificados de paracetamol (analito) e dimetil sulfona (padrão interno - PI), para validação; além de amostras comerciais para quantificação. A largura de pulso e a estimativa do tempo de relaxação longitudinal (T_1) foram medidas previamente, para então se definir um valor para o intervalo entre os pulsos (d_1), o qual foi superior a $5T_1$ e igual a 20 s. Para a determinação do teor do analito empregou-se a equação abaixo, a qual considera a área das informações fornecidas nos espectros de RMN de ^1H : a área dos picos, que é proporcional ao número de núcleos que absorvem em uma determinada frequência. Dessa forma, a razão da área de um dos sinais do analito e do sinal do padrão interno ($A_{\text{analito}}/A_{\text{padrão}}$) é diretamente proporcional à razão molar. No estudo em questão utilizou-se a área referente aos grupos metila da dimetil sulfona e a referente ao grupo metila do paracetamol, com deslocamentos químicos igual a 3,00 e 1,99 ppm, respectivamente (DMSO- d_6 , à temperatura ambiente). Todos os parâmetros abordados na normativa (linearidade, intervalo, repetibilidade, precisão intermediária e robustez) foram avaliados e apresentaram resultados bastante satisfatórios, atendendo perfeitamente a resolução seguida. As próximas etapas serão o desenvolvimento e a validação de uma metodologia para a determinação do agrotóxico glifosato em produtos formulados seguindo a normativa ABNT NBR 14029.

$$\text{Teor}_{\text{analito}} = \frac{\text{Área}_{\text{analito}} \times n^{\circ} \text{ de núcleos absorvente } s_{\text{PI}} \times \text{Massa Molar}_{\text{analito}} \times \text{massa pesada}_{\text{PI}} \times \text{Pureza}_{\text{PI}}}{\text{Área}_{\text{PI}} \times n^{\circ} \text{ de núcleos absorvente } s_{\text{analito}} \times \text{Massa Molar}_{\text{PI}} \times \text{massa pesada}_{\text{analito}}}$$

Apoio financeiro: Embrapa.

Área: Qualidade de Produtos Agropecuários.