

---

# Análise comparativa de Ibuprofeno em diferentes formulações farmacêuticas através da espectroscopia Raman

*Comparative analysis of Ibuprofen in different pharmaceutical formulations by Raman spectroscopy*

Adriano Moraes da Silva<sup>1</sup>, Fernanda Sant'Ana de Siqueira e Oliveira<sup>1</sup>, Anita de Oliveira Silva<sup>2</sup>, Paula Maria Pereira Baraúna<sup>2</sup>, Giovanni Montesano Schettino<sup>2</sup>, Landulfo Silveira Júnior<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Anhembi-Morumbi, São José dos Campos - SP, Brasil;

<sup>2</sup>Instituto de Engenharia Biomédica da Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos-SP, Brasil.

---

## Resumo

**Objetivo** – Avaliar o uso da espectroscopia Raman como possível instrumento para a detecção do Ibuprofeno em diferentes formulações farmacêuticas a fim de se propor uma metodologia a ser utilizada em processos de controle de qualidade na produção destes medicamentos. **Métodos** – 05 amostras de cada grupo do medicamento (referência, genérico e similar) concentrado em 100 mg/dL, foram submetidas a espectroscopia Raman (espectrômetro dispersivo com 830 nm e 300 mW de excitação acoplado a um cabo de fibras ópticas Raman probe) e as aquisições foram replicadas 10 vezes de 3 segundos, com exposição total de 30 s para a coleta de cada espectro. **Resultados** – Ao se comparar o medicamento similar com o de referência, percebem-se picos mais elevados e largos no similar, principalmente nos deslocamentos de 510, 660 e 884  $\text{cm}^{-1}$ . Já os espectros dos medicamentos de referência e genérico mostraram-se mais semelhantes entre si. **Conclusão** – As três apresentações comerciais contêm o princípio ativo Ibuprofeno, porém os picos em diferentes intensidades sugerem diferentes concentrações nas formulações avaliadas.

**Descritores:** Ibuprofeno; Espectroscopia Raman; Formulações farmacêuticas

## Abstract

**Objective** – To evaluate the use of Raman spectroscopy as a possible instrument for the detection of ibuprofen in different pharmaceutical formulations in order to propose a methodology to be used in quality control processes in the production of these drugs. **Methods** – 05 samples from each drug group (reference, 100 mg / dL, were subjected to Raman spectroscopy (830 nm dispersive spectrometer and 300 mW excitation coupled to a Raman probe fiber optic cable) and acquisitions replicated 10 times 3 seconds with exposure 30 s total for the collection of each spectrum. **Results** – When comparing the similar drug with the reference drug, higher and broader peaks in the similar one can be noticed, especially in the displacements of 510, 660 and 884  $\text{cm}^{-1}$ . Already the spectra of reference and generic drugs were more similar to each other. **Conclusion** – The three commercial presentations contain the active ingredient Ibuprofen, but the peaks at different intensities suggest different concentrations in the formulations evaluated.

**Descriptors:** Ibuprofen, Raman spectroscopy; Pharmaceutical formulations

---

## Introdução

Nos últimos anos, a utilização de métodos quimio-métricos e técnicas de espectroscopia óptica apresentaram grandes contribuições para a análise química de substâncias, tornando possível, por exemplo, a determinação das substâncias farmacêuticas ativas sem necessidade de tratamento prévio das amostras<sup>1</sup>.

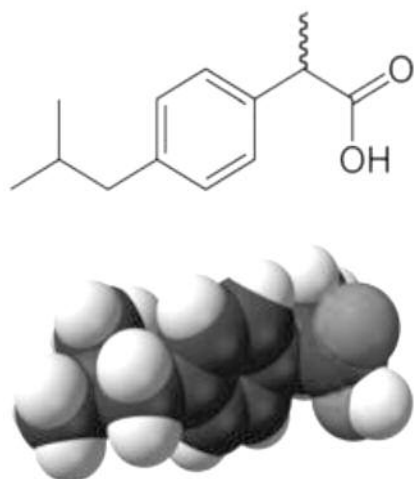
Dentre as técnicas ópticas, a espectroscopia Raman (ER) é uma técnica espectroscópica já estabelecida que visa medir a identidade química e a estrutura dos materiais em várias indústrias, incluindo produtos farmacêuticos, produtos químicos finos, minerais e alimentos e seu uso tem se tornado cada vez mais freqüente<sup>2</sup>, principalmente por já ser conhecido o seu alto potencial de identificação das energias vibracionais das amostras estudadas. A técnica Raman é capaz de identificar a composição biomolecular do material sob estudo, definindo-se como uma “impressão digital” molecular assim como evidenciar alterações moleculares, sejam “in vitro” ou “in vivo”<sup>(2-4)</sup>.

O Ibuprofeno representado química e espacialmente na Figura 1 é um medicamento indicado em casos de inflamações e febre, seja por decorrência destas ou por

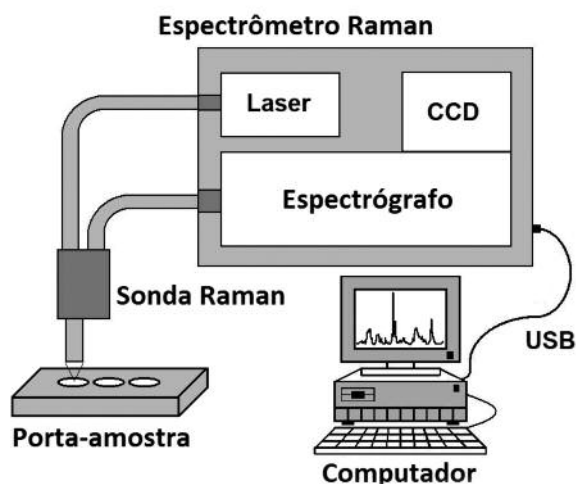
agentes pirogênicos. Trata-se de um derivado do ácido propiônico, um inibidor das prostaglandinas, prescrito em diferentes posologias, de acordo com a classificação da inflamação e/ou febre. Seus efeitos têm início a partir de 30 min após a administração, com pico sanguíneo em 2 horas, sendo metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins<sup>5-7</sup>. Atualmente, o Ibuprofeno é comercializado isento de prescrição médica e no Brasil é possível se obter a medicação sob as formas conhecidas como referência, genérica e similar, todas aprovadas e registradas pelo Ministério da Saúde<sup>8</sup>.

O medicamento conhecido por referência é aquele quem primeiro ganhou patente e entrou no mercado para a comercialização, enquanto o genérico e similar apresentam o mesmo princípio ativo do medicamento de referência, sendo obrigatório para o genérico, bio-equivalência e biodisponibilidade da droga<sup>9</sup>.

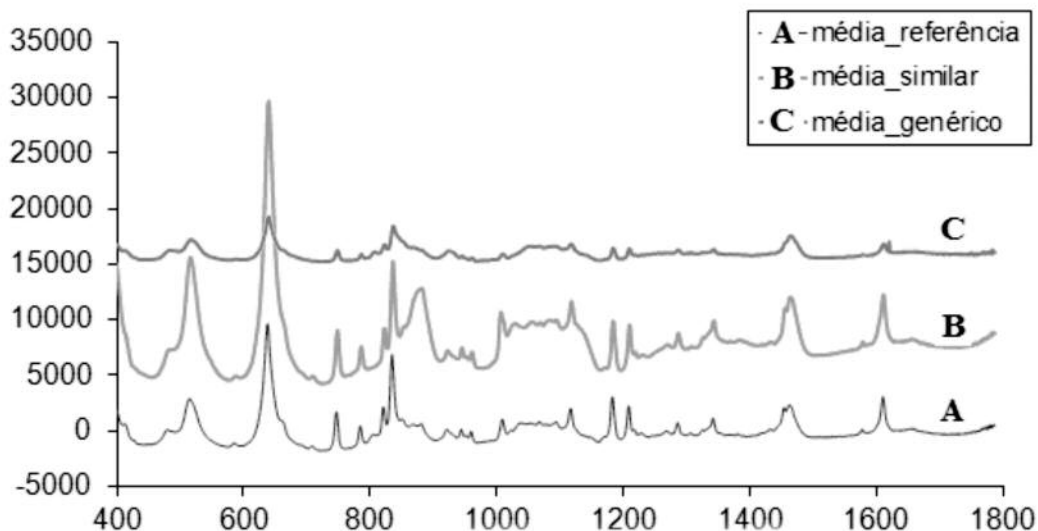
O presente trabalho propõe uma metodologia alternativa para a determinação direta qualitativa da presença de Ibuprofeno em formulações farmacêuticas específicas (líquidas) comerciais, baseada no uso da espectroscopia Raman.



**Figura 1.** Representação da molécula do ibuprofeno  
 Fonte: <http://fnquimica.forumeiros.com/t100-molecula-ibuprofeno>



**Figura 2.** Diagrama esquemático do espectrômetro Raman dispersivo utilizado na coleta dos espectros do ibuprofeno  
 Fonte: Autor



**Figura 3.** Plotagem do espectro Raman médio das amostras de ibuprofeno, nas apresentações: referência, similar e genérico

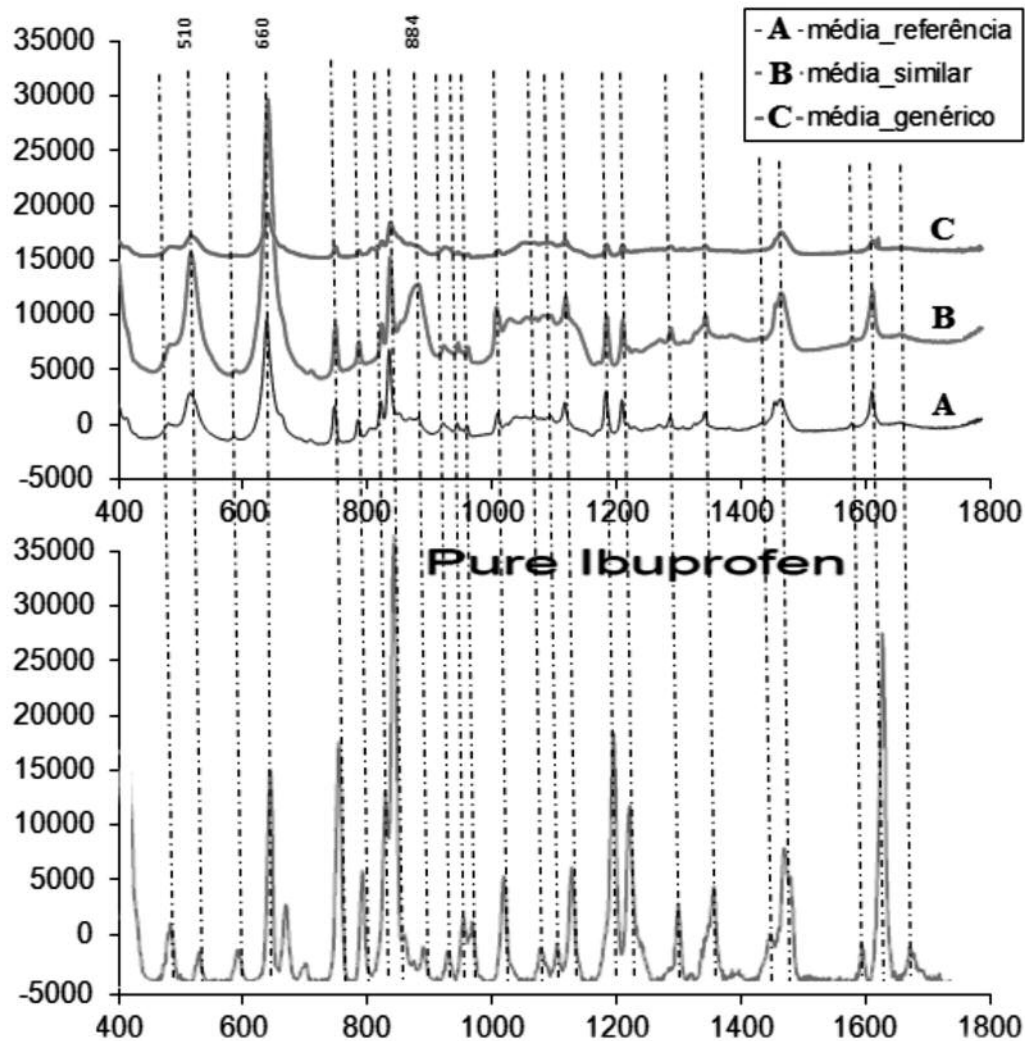
## Métodos

As amostras identificadas como referência, genéricas e similares comerciais foram obtidas no mercado local, todas na apresentação líquida e separada em alíquotas e submetida às análises espectrais utilizando-se de um espectrômetro Raman dispersivo que tem como fonte de excitação um laser de diodo em 830 nm acoplado a um cabo de fibras ópticas “Raman probe”, obtendo-se na saída do cabo óptico cerca de 300 mW de potência laser, exemplificado na Figura 2.

Para o experimento, foram utilizadas 05 amostras de cada grupo do medicamento concentrado em 100 mg/mL, sendo pipetado numa cubeta porta-amostra um volume de 80  $\mu$ L para cada uma das amostras estudadas e as

aquisições foram replicadas 10 vezes de 3 segundos com exposição total de 30 segundos. Após a coleta dos espectros Raman no intervalo de 400 a 1800  $\text{cm}^{-1}$ , os mesmos foram submetidos a uma etapa de pré-processamento para remoção da fluorescência de fundo (sinal de “background”) e remoção de “spikes” provenientes de raios cósmicos, sendo então calculado o espectro médio de cada formulação do medicamento.

Os espectros médios foram plotados utilizando o software Microsoft Excel® 2003, comparando os sinais Raman das diferentes formulações farmacêuticas estudadas visando verificar regiões com semelhanças espectrais que pudessem ser usadas para a identificação e quantificação do princípio ativo.



**Figura 4.** Plotagem dos espectros médios Raman normalizados das amostras dos medicamentos e correlações com o espectro Raman do ibuprofeno puro<sup>10</sup>

Para a calibração do espectrômetro em deslocamento Raman, utilizaram-se picos Raman conhecidos de naltaleno.

### Resultados

A Figura 3 apresenta os espectros médios das amostras de Ibuprofeno nas formulações de referência, similar e genérico.

A Figura 4 mostra a marcação dos picos do Ibuprofeno puro<sup>10</sup>, obtidos a partir de um espectro Raman da literatura, correlacionando-os com os picos das diferentes apresentações farmacêuticas.

Ao se comparar o medicamento similar com o de referência, percebem-se picos mais elevados e largos no si-

milar, principalmente nos deslocamentos de 510, 660 e 884  $\text{cm}^{-1}$ . Já os espectros dos medicamentos de referência e genérico mostraram-se mais semelhantes entre si.

### Discussão

O método ideal para o controle de qualidade aplicado a produtos farmacêuticos deve ser capaz de testar estes produtos de forma não destrutiva, rápida e se possível com baixo custo. A espectroscopia Raman tem demonstrado estas características, quando aplicado em análises quimiométricas em estudos semelhantes<sup>3-4</sup>.

O atual estudo propõe a utilização da ER na determinação qualitativa do ibuprofeno em diferentes formulações. Segundo a legislação vigente, atribuem-se aos medicamentos os rótulos de genéricos quando estes

apresentarem em suas composições o princípio ativo principal tal qual aquele que foi inicialmente lançado no mercado consumidor, chamado de referência, além de apresentar, comprovadamente, a sua eficácia, bioequivalência e biodisponibilidade.

Para os similares, o princípio ativo deve estar presente, porém ainda sem obrigatoriedade de testes que comprovem sua bioequivalência e biodisponibilidade<sup>9</sup>.

Neste experimento foi possível identificar a molécula química nas três apresentações de Ibuprofeno analisadas pareadas pelos picos Raman do Ibuprofeno puro nos medicamentos. No caso do genérico, a distribuição e comportamento dos picos são bem mais semelhantes aos que foram vistos no medicamento de referência, possivelmente por apresentar em sua composição geral, concentrações mais próximas àquelas encontradas no medicamento de referência à qual permitiu o termo de genérico.

Em estudo semelhante desenvolvido por Orkoula et al. (2006), o qual quantificou o hidrocloreto de difenidramina (DPH) no Benadryl (elixir) através de HPLC (Cromatografia Líquida de alta Performance) e FT-Raman (Fourier Transform Raman), o resultado obtido com as duas técnicas foi praticamente o mesmo, porém o FT-Raman não necessita de preparo de amostra com uso de corantes ou conservantes e permite análise de forma não-destrutiva. Com isso, mostraram que a técnica FT-Raman é uma ferramenta interessante para a indústria na determinação e monitoramento da presença do princípio ativo.

A identificação e discriminação de medicamentos são importantes para garantir a qualidade e autenticidade dos mesmos. A espectroscopia Raman vem se tornando uma importante ferramenta de tecnologia para a identificação de moléculas e uma alternativa para tais pesquisas por possibilitarem a análise direta, sem tratamento prévio das amostras, reduzindo consideravelmente o tempo dispensado às análises químicas.

## Conclusão

Na aplicação deste estudo, conclui-se que as três apresentações comerciais contêm o princípio ativo Ibuprofeno, porém os picos em diferentes intensidades sugerem diferentes concentrações nas formulações avaliadas. Como se tratou de um estudo qualitativo, não é

possível afirmar que as diferenças entre os medicamentos comprometam os preceitos básicos de eficácia, bioequivalência e biodisponibilidade exigidos pela legislação que rege o tema, sendo necessários outros testes para tal comprovação.

## Referências

1. Vankeirsbilck T, Vercauteren A, Baeyens W, Van Der Weken G, Verpoort F, Vergote G, et al. Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. *Trends Anal Chem.* 2002; 21(12):869-77.
2. Gniadecka M, Philipsen PA, Sigurdsson S, Wessel S, Nielsen OF, Christensen DH, et al. Melanoma diagnosis by Raman Spectroscopy and neural network: Structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue. *J Invest Dermatol.* 2004;122:443-9.
3. Stone N, Kendall C, Smith J, Crow P, Barr H. Raman spectroscopy for identification of epithelial cancer. *Faraday Discuss.* 2004;126:141-57.
4. Hanlon EB, Manoharan R, Koo TW, Shafer KE, Motz JT, Fitzmaurice M, et al. Prospects for in vivo Raman spectroscopy. *Phys Med Biol.* 2000;45:2-8.
5. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr.* 2001;40:313-24.
6. Prado J, Daza R, Chumbes O, Loayza I, Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial. *São Paulo Med J.* 2006;124:135-40.
7. Fórum Nacional de Química Molécula de Ibuprofeno. São Paulo; 2019 [acesso 16 ago 2019]. Disponível em: <http://fnquimica.forum-livre.com/t100-molecula-ibuprofeno>.
8. Portal da Legislação. Brasília; 2019 [acesso 10 jul 2019]. Disponível em <http://legislacao.planalto.gov.br>.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). 2019 [acesso 08 jul 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>.
10. Levin CS, Kundu J, Janesko BG, Scuseria GE, Raphael RM, Halas NJ. Interactions of ibuprofen with hybrid lipid bilayers probed by complementary surface-enhanced vibrational spectroscopies. *J Phys Chem. B.* 2008;112:14168-75.
11. Orkoula MG, Kontoyannis CG, Markopoulou CK, Koundourellis JE. Quantitative analysis of liquid formulations using FT-Raman spectroscopy and HPLC The case of diphenhydramine hydrochloride in Benadryl®. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;41:1406-11.

## Endereço para correspondência:

Adriano Moraes da Silva  
Rod Presidente Dutra, km 157,5 – Pista Sul  
São José dos Campos-SP, CEP 12240-420  
Brasil

e-mail:biomed.unip.sjc@gmail.com

Recebido em 17 de agosto de 2019  
Aceito em 26 de setembro de 2019