



UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISE INSTRUMENTAL

BEATRIZ ORZECHOVICZ

**CARACTERIZAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE ACETONA E
DIMETILSULFÓXIDO PARA USO COMO SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE
REFERÊNCIA CARACTERIZADA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

TOLEDO 2019

BEATRIZ ORZECHOVICZ

**CARACTERIZAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE ACETONA E
DIMETILSULFÓXIDO PARA USO COMO SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE
REFERÊNCIA CARACTERIZADA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização apresentado à Coordenação do Curso de Pós Graduação em Análise Instrumental, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR – como requisito parcial para obtenção do título de Especialista.

Orientador: Prof. Dra Karina Graziella Fiametti Colombo

TOLEDO 2019

Beatriz Orzechovicz

**CARACTERIZAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE ACETONA E
DIMETILSULFÓXIDO PARA USO COMO SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE
REFERÊNCIA CARACTERIZADA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra Karina Graziella Fiametti Colombo
Orientadora

Prof. Dr. Rafael Admar Bini

Prof^a.Dra Viviane da Silva Lobo

Toledo 2019

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da Acetona. ³	14
Figura 2 - Estrutura química do Dimetilsulfóxido. ⁷	14
Figura 3 - Espectro de RMN ¹ H para a acetona.	25
Figura 4 - Espectro de ¹³ C RMN para a acetona.	26
Figura 5 - Espectro de IV para a acetona.	27
Figura 6 - Espectro de CG-MS.	29
Figura 7 - Espectro de RMN ¹ H para o dimetilsulfóxido.	31
Figura 8 - Espectro de RMN ¹³ C para o dimetilsulfóxido.	32
Figura 9 - Espectro de IV para o dimetilsulfóxido.	33
Figura 10 - Espectro de CG-MS para o dimetilsulfóxido.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros utilizados no sistema cromatográfico.	23
Tabela 2 - Programação do forno cromatográfico para espectrometria de massas. .	23
Tabela 3 - Resultado da análise de infravermelho para a acetona.	28
Tabela 4 - Padrão de fragmentação da acetona.....	29
Tabela 5 - Teor de água e resíduo por evaporação	30
Tabela 6 - Resultado da análise de IR para o dimetilsulfóxido.....	33
Tabela 7 - Padrão de fragmentação para o dimetilsulfóxido.....	34
Tabela 8 - Teor de água e resíduo por evaporação.	35

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS	5
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivo específico	11
3 JUSTIFICATIVA	11
4 REFERENCIAL TEÓRICO	13
4.1 Substância química de referência	13
4.2 Acetona	13
4.3 Dimetilsulfóxido	14
4.4 Solventes residuais	15
4.5 Análises de substâncias	15
4.5.1 Ressonância magnética nuclear	15
4.5.2 Espectroscopia no infravermelho	17
4.5.3 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas	18
4.5.4 Resíduo por evaporação	20
4.5.5 Karl Fischer	20
5 METODOLOGIA	22
5.1 Reagentes e materiais utilizados	22
5.2 Ressonância magnética nuclear (RMN)	22
5.3 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)	22
5.4 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas	23
5.5 Resíduo por evaporação	24
5.6 Karl Fischer	24
6 RESULTADOS	25
6.1 Acetona	25
6.1.1 Ressonância magnética nuclear ¹H	25
6.1.2 Ressonância magnética nuclear ¹³C	26
6.1.3 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)	27

6.1.4	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas	28
6.1.5	Resíduo por evaporação e Karl Fisher	30
6.2	Dimetilsulfóxido	30
6.2.1	Ressonância magnética nuclear ¹H	30
6.2.2	Ressonância magnética nuclear ¹³C	31
6.2.3	Espectroscopia de infravermelho (FTIR)	32
6.2.4	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas	34
6.2.5	Resíduo por evaporação e Karl Fisher	35
7	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo caracterizar as substâncias químicas acetona e DMSO para uso como substância química de referência, para análise de solventes residuais, na empresa Prati Donaduzzi, segundo a RCD 166. O processo de caracterização foi realizado por meio de análises de RMN de ^{13}C e ^1H , IV e CG/MS, com o intuito de confirmar a estrutura destas substâncias. O teor para cada uma delas foi calculado utilizando o resultado das análises de resíduo por evaporação e Karl Fischer. Após a avaliação dos resultados obtidos e a comparação com os resultados dispostos na literatura, confirmou-se a estrutura da acetona e do dimetilsulfóxido, e obteve-se o valor de teor para cada um deles, sendo 99,8% e 99,9% respectivamente, indicando a pureza para ambas as substâncias. Desta forma, concluiu-se que a acetona e o dimetilsulfóxido analisados estão aptos para serem utilizadas como padrões de referência caracterizados na indústria farmacêutica Prati Donaduzzi.

Palavras-chave: Acetona. Dimetilsulfóxido. Padrões de referência.

ABSTRACT

This paper aims to characterize acetone and DMSO chemicals for use as chemical reference for residual solvent analysis at Prati Donaduzzi according to RCD 166. The characterization process was performed by ^{13}C NMR and ^1H , IV and CG/ MS analysis, in order to confirm the structure of these substances. The content for each was calculated using the result of evaporation residue analysis and Karl Fischer. After evaluating the results obtained and comparing them with the results found in the literature, the structure of acetone and dimethyl sulfoxide was confirmed, and the content value was obtained for each of them, 99.8% and 99.9%. respectively, indicating the purity for both substances. Thus, it was concluded that the acetone and dimethylsulfoxide analyzed are fit for use as reference standards characterized in the pharmaceutical industry Prati Donaduzzi.

Keywords: Acetone. Dimethylsulfoxide. Reference standards..

1 INTRODUÇÃO

A diretriz de grande parte das indústrias farmacêuticas no Brasil é baseada nas normas e resoluções dispostas pela ANVISA. Dentre as diversas resoluções, estão a RDC 17, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos¹ e a RDC 166, que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.²

Segundo a RDC 166, a caracterização de uma substância química é possível por meio de um conjunto de ensaios que garante a autenticidade e a qualidade da substância, no que se refere a sua identidade, pureza, teor e potência. É admitido o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), na indústria farmacêutica, mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.²

O relatório de caracterização, a depender do analito, deve conter os dados obtidos a partir de técnicas aplicáveis à caracterização de cada substância química como, por exemplo, termogravimetria, ponto de fusão, calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear, análise elementar (carbono/hidrogênio/nitrogênio), difração de raio X, rotação óptica, métodos cromatográficos, entre outras². Diante disso, é possível realizar a caracterização de diversas substâncias para utilização como substância química caracterizada.

Para a empresa Prati-Donaduzzi & Cia Ltda a utilização de substância química de referência caracterizada gera uma grande economia, devido ao alto preço dos padrões farmacopeicos, como por exemplo os padrões USP (United States Pharmacopeia), da Farmacopeia Britânica (BP), entre outros.

Visando à economia gerada para a empresa, a caracterização de substâncias químicas para uso no setor de controle de qualidade faz-se interessante. Entre as técnicas disponíveis para a caracterização de substâncias estão a ressonância magnética nuclear, infravermelho, CG/MS, além das análises de resíduo por evaporação e Karl Fischer, onde é possível elucidar a estrutura das substâncias e o seu teor.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Caracterizar substâncias químicas para utilização como padrão de referência caracterizado na empresa Prati Donaduzzi.

2.2 Objetivo específico

- Caracterizar as substâncias acetona e dimetilsulfóxido utilizando ressonância magnética nuclear, infravermelho e CG-MS.
- Determinar o teor das substâncias por meio da análise de resíduo por evaporação e Karl Fischer.
- Padronizar as substâncias já caracterizadas para utilização no controle de qualidade da empresa Prati Donaduzzi.

3 JUSTIFICATIVA

A rotina na indústria farmacêutica demanda do uso de substâncias químicas de referência (SQR) em procedimentos analíticos utilizados para todas as formas farmacêuticas, seja para quantificação ou caracterização de suas propriedades, com o intuito de assegurar a qualidade de matérias primas e do produto acabado, principalmente no setor de controle de qualidade.

A grande quantidade de substâncias químicas de referência utilizadas em análises no setor controle de qualidade gera um alto custo, devido ao valor dos padrões farmacopeicos. Dessa forma, a caracterização e padronização de substâncias para a obtenção da substância química de referência caracterizada (SQC), se torna eficaz para reduzir gastos quando se há uma grande demanda por SQR.

A Resolução 166 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, entrou em vigor com a seguinte disposição:

Resolução 166, ANVISA (2017, p. 6)

Art. 14 - Na validação de métodos analíticos, deverá ser utilizada Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) oficializada pela Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou por outros compêndios oficialmente conhecidos pela Anvisa.

§ 1º Será admitido o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.²

A elaboração do laudo técnico de acordo com as exigências da Anvisa, onde deve-se conter, entre outras informações, as propriedades físico-químicas da substância, comprovando a identidade, teor e validade, possibilita o seu uso dentro da indústria.²

A partir da Resolução 166, é de interesse da empresa Prati Donaduzzi realizar a caracterização de uma série de substâncias químicas, que são utilizados na rotina do setor do controle de qualidade, visando à economia que a utilização de substâncias caracterizadas gera no orçamento da indústria.

Sabendo que as substâncias químicas, que serão caracterizadas, possuem elevado grau de pureza, conforme estabelecido pelo fabricante, estas poderão ser utilizados como padrão mediante sua caracterização. Para elucidar as estruturas de cada uma, serão utilizadas análises de RMN ¹H e ¹³C, IR e CG-MS, já o teor de cada substância será determinado por meio de análises de resíduo por evaporação e Karl Fischer.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Substância química de referência

Uma substância química de referência (SQR), é definida, segundo a RDC 166. Resolução 166, ANVISA (2017, p. 6)

Substância química de referência (SQR): uma substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas com alto grau de pureza, cuidadosamente caracterizada para assegurar sua identidade, qualidade, teor e potência, incluindo-se substância química de referência caracterizada e substância química de referência farmacopeica.²

Para a validação de métodos analíticos, deverá ser utilizada Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) oficializada pela Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou por outros compêndios oficialmente reconhecidos pela Anvisa.²

O uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), poderá ser realizado diante da apresentação de relatório de caracterização para o lote em estudo, onde contenha os dados brutos e a justificativa para a escolha das técnicas utilizadas. O relatório de caracterização, deve conter os dados obtidos a partir de técnicas aplicáveis à caracterização de cada substância química.²

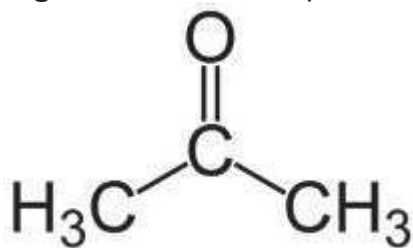
Uma substância química de referência caracterizada (SQC) compreende uma substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas em que a identidade, a qualidade, a pureza, o teor e a potência tenham sido assegurados pelo processo de caracterização. Uma substância química de referência farmacopeica (SQF) é substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas estabelecida e distribuída por compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.²

4.2 Acetona

Propanona, com fórmula química C_3H_6O , mais conhecida como acetona, é um composto orgânico de estado líquido à temperatura ambiente, com ponto de ebulição de 56 °C, é incolor e tem odor característico. É solúvel em água, inflamável e volátil.³

O processo de produção de acetona é realizado principalmente por desidrogenação ou peroxidação do álcool isopropanol.³

Figura 1 - Estrutura química da Acetona.³



Fonte: Rev. Virtual Quim.

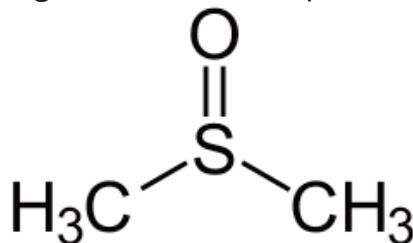
Seu uso é empregado em diversos ramos, como em indústrias de plástico, papel, na indústria farmacêutica, de limpeza, também como solvente na fabricação de tintas e vernizes, na produção de esmaltes e como principal constituinte de produtos removedores de esmaltes.^{3, 4}

A utilização da acetona na indústria farmacêutica está relacionada a rotas de sínteses de princípios ativos e na produção de excipientes, como por exemplo, na síntese de omeprazol e paracetamol.^{5,6}

4.3 Dimetilsulfóxido

O Dimetilsulfóxido (DMSO) é um composto químico orgânico, incolor e com odor característico, tem como fórmula química C₂H₆SO, possui ponto de ebulição de 189 °C, e é produzido pela oxidação de dimetilsulfureto ou sulfeto de dimetila.⁷

Figura 2 - Estrutura química do Dimetilsulfóxido.⁷



Fonte: BRAYTON, 1986.

É utilizado como um veículo para aplicação tópica de fármacos, como IDU e o minoxidil, devido a sua capacidade para penetrar as membranas biológicas. Possui

atividade farmacológica de analgesia local, vasodilatação, dissolução do colágeno, além de ação anti-inflamatória e antisséptica.^{7,8}

O uso do dimetilsulfóxido na rota de síntese orgânica para diversos insumos farmacêuticos faz com que a sua presença como solvente residual deva ser avaliada para verificar a pureza de insumos farmacêuticos no controle de qualidade na indústria farmacêutica.^{9,7}

4.4 Solventes residuais

Uma série de solventes orgânicos voláteis são utilizados na síntese química de excipientes e fármacos. São utilizados em grande escala e, por vezes, não são completamente removidos durante seu processo de fabricação, podendo ser um fundamento crítico no momento da sintetização. A análise desses solventes é indispensável, uma vez que podem provocar efeitos adversos, e expor o consumidor a possíveis intoxicações.¹⁰

A análise para determinação de solventes residuais, que visa analisar a parcela de solventes orgânicos contidos em estipulada formulação, foi estabelecido no Brasil, segundo a Resolução RDC n° 57 em 17 de novembro de 2009, o qual objetiva aperfeiçoar o controle de qualidade dos IFAs e normalizar de forma documentada os mesmos no Brasil.^{11, 12}

4.5 Análises de substâncias

4.5.1 Ressonância magnética nuclear

A espectroscopia de RMN é uma técnica analítica pela qual um núcleo absorve a radiação eletromagnética de uma frequência específica na presença de um forte campo magnético.^{13,14}

O fenômeno de ressonância magnética nuclear ocorre quando núcleos alinhados com um campo aplicado são induzidos a absorver energia e ocorre uma mudança na orientação do spin em relação ao campo aplicado. Sabendo que a absorção de energia é um processo quantizado, e que a energia absorvida deve ser

igual à diferença de energia entre os dois estados envolvidos, a diferença de energia é uma função da intensidade do campo magnético aplicado e quanto mais forte for o campo aplicado, maior será a diferença de energia entre os estados de spin.^{13,14}

Qualquer núcleo atômico que possua massa ímpar ou número atômico ímpar, ou ambos, tem um momento angular de spin e um momento magnético. Os núcleos mais comuns que possuem momento angular spin e, conseqüentemente podem ser úteis à técnica de RMN, são o ^1H , ^{13}C , ^{17}O e ^{19}F , ^{15}N , ^{29}Si e ^{31}P .¹⁵

Quando um campo magnético é aplicado a um elemento químico, os elétrons deste elemento circulam no sentido oposto ao campo, gerando um pequeno campo magnético que blindam parcialmente estes núcleos. Isso ocorre com todos os átomos de uma molécula, porém o efeito de blindagem ocorre com intensidades distintas, de acordo com o ambiente químico em que o elemento se encontra. Essa blindagem altera a frequência ou a força do campo magnético local para causar ressonância do núcleo blindado dando origem a diferenças no deslocamento químico.¹⁶

A presença de elementos eletronegativos ou eletropositivos em determinada molécula causa diminuição ou aumento nas densidades eletrônicas através de efeito indutivo retirador ou doador de elétrons, respectivamente, que funcionam como proteção ao campo magnético, resultando na variação do deslocamento químico, medido em ppm.¹⁷

O número de sinais em um espectro de RMN mostra quantos tipos de núcleos estão presentes, a localização dos sinais refere-se a forma como este núcleo está protegido ou desprotegido, a intensidade de sinais indica o número de átomos do mesmo tipo e o desdobramento de sinais evidencia o número de núcleos de átomos adjacentes. Desta forma, a técnica de RMN auxilia na elucidação de estruturas, sendo a principal técnica para análise de ^1H e ^{13}C .^{14,17}

A técnica de RMN ainda é pouco utilizada para fins quantitativos na indústria farmacêutica brasileira, devido ao alto valor agregado para a análise.¹⁸ Alguns métodos para análises de fármacos usando-se a RMN de alta resolução já foram reconhecidos e oficializados por farmacopeias internacionais. Como exemplo, podem ser citadas as monografias do citrato de orfenadrina e do nitrito de amila.¹⁹

No Brasil, existem estudos de validação de métodos de RMN para aplicação na indústria farmacêutica, porém ainda não são aplicados em escala industrial. Santos *et. al.*¹⁸ reportaram a quantificação do princípio ativo do medicamento paracetamol, em que a aplicação da técnica de RMN mostrou ser bastante promissora, assim como as análises qualitativas dos espectros de RMN de ¹H das amostras comerciais, as quais propiciaram a identificação de excipientes presentes na formulação das amostras analisadas.

Costa *et. al.*²⁰ desenvolveram um método utilizando RMN de ¹H para quantificação de Furosemida em formulações farmacêuticas. Parâmetros como seletividade, linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção e limite de quantificação foram avaliados e apresentaram resultados satisfatórios. Cinco formulações farmacêuticas foram analisadas pelo método desenvolvido, e os resultados não apresentaram diferenças significativas entre si. Assim, a quantificação de furosemida pela técnica de RMN provou ser um método promissor como uma alternativa para a avaliação da qualidade dos medicamentos.

4.5.2 Espectroscopia no infravermelho

O princípio da espectroscopia no infravermelho é baseado no fato de que quando moléculas absorvem radiação no infravermelho, estas são excitadas para atingir um estado de maior energia e este processo de absorção pode ser quantizado. A radiação nessa faixa de energia engloba frequências vibracionais de estiramento e dobramento das ligações na maioria das moléculas com caráter covalentes. Nem todas as ligações em uma molécula são capazes de absorver energia no infravermelho, mesmo que a frequência da radiação seja exatamente igual à do movimento vibracional.¹⁴

Apenas as ligações que têm um momento de dipolo que muda como uma função do tempo são capazes de absorver radiação no infravermelho. Para transferir energia, uma ligação deve apresentar um dipolo elétrico que mude na mesma frequência da radiação que está sendo introduzida. O dipolo elétrico oscilante da ligação pode, então, acoplar-se com o campo eletromagnético da radiação incidente, que varia de forma senoidal. Assim, uma ligação simétrica que tenha grupos idênticos ou praticamente idênticos em cada ponta não absorverá no infravermelho.^{14,21}

Por meio das vibrações características de cada grupo funcional de uma molécula, é possível elucidar as respectivas bandas de cada grupo funcional pertinentes à estrutura da substância química de interesse.¹⁴

O uso da técnica de espectrometria no infravermelho dentro da indústria farmacêutica é viável quando utilizada para a identificação de princípios ativos e excipientes. O teste de identificação por IR é normalmente realizado através da comparação do espectro analito com um espectro contido na biblioteca de referência. Esta biblioteca é desenvolvida utilizando amostras aprovadas das matérias-primas relevantes. Ou então, compara-se o espectro do analito com o espectro do padrão de referência preparado sob as mesmas condições.^{22,23}

Uma vez que as propriedades químicas, físicas e biofarmacêuticas de ingredientes ativos e excipientes podem ser amplamente afetadas pelo seu conteúdo de água e pelo tipo de água presente, a avaliação da variabilidade de lote a lote ou o efeito de armazenamento no conteúdo de água e na ligação à água são geralmente parte integrante do material de quantificação. A espectroscopia no infravermelho é uma alternativa eficaz aos métodos tradicionais, como a termogravimetria e a titulação de Karl Fischer para o conteúdo de água e para as determinações de ligação da água.²⁴

A espectroscopia de infravermelho fornece uma análise rápida de uma variedade de materiais, dando a possibilidade de obter um grande número de parâmetros químicos, físico-químicos e sobre a composição de formulações farmacêuticas. Vários parâmetros de comprimidos, como dureza, tamanho de partículas, força de compactação, taxa de dissolução e teor de água, podem ser analisados quantitativamente por espectroscopia de infravermelho.²⁵

4.5.3 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

A separação por cromatografia a gás se baseia na distribuição das substâncias da amostra entre uma fase estacionária (sólida ou líquida) e uma fase móvel gasosa. A amostra, em sua forma gasosa ou líquida, por meio de um sistema de injeção, é introduzida em uma coluna contendo a fase estacionária. Uma corrente de gás passa continuamente pela coluna e arrasta a substância volatilizada através da coluna. A interação entre as substâncias da amostra e a fase estacionária possibilita que os

analitos tenham velocidade de migração diferentes, desta forma separando as substâncias da amostra. No detector, geram um sinal para o sistema de registro.²⁶

A técnica de CG/MS fornece informações estruturais da substância, porque valor de m/z (relação massa/carga) e as abundâncias relativas dos fragmentos dependem da força das ligações do íon molecular e da estabilidade dos fragmentos. Quando acoplado a um cromatógrafo, estes combinam as vantagens da cromatografia, alta seletividade e eficiência de separação, com as vantagens do espectrômetro de massas, obtenção de informações, estruturas, formações de radicais, impurezas, massa molar e aumento da seletividade.^{26,27}

A espectrometria de massas está fortemente presente na indústria farmacêutica, desde a pesquisa de novos fármacos e formulações até o controle da qualidade. No Brasil, um segmento que vem ganhando cada vez mais importância econômica, inclusive trazendo divisas com a prestação de serviços na área de química analítica.²⁸

Gulyaev *et. al* realizaram a derivatização de seis substâncias farmacêuticas, sendo o catopril, metoclopramida, sotalol, hidroclorotiazida, ácido nalidíxico e estavudina utilizando cinco tipos de reagentes de derivatização de diferentes. Após a derivatização, a detecção foi realizada por GC/MS dos produtos resultantes. O número de átomos de hidrogênio lábeis nas moléculas iniciais substituídas pelos fragmentos estruturais da derivatização reagentes foi determinado.²⁹

Hu *et al.* desenvolveram um método sensível e confiável para a determinação de resíduos farmacêuticos ácidos em amostras de água por GC/MS, utilizando derivatização da metilação e técnicas de diluição isotópica. TMSDM, foi usado como reagente de derivatização, acoplado a técnica de diluição de isótopos, pela primeira vez, para melhorar a precisão e exatidão do método analítico para determinar os resíduos farmacêuticos na água. As MDLs para os cinco compostos orgânicos ácidos: ibuprofeno, genfibrozil, naproxeno, cetoprofeno e diclofenaco foram de 0,7 a 1,1 ng/L, com recuperações variando de 93 a 110%. Alternativas ao método HPLC-MS/MS, os protocolos desenvolvidos de GC/MS fornecem uma opção adicional para a análise de resíduos farmacêuticos acídicos em água, com melhor eficiência de separação na redução de interferências da matriz de amostra complicada, para determinação de resíduos de ibuprofeno.³⁰

4.5.4 Resíduo por evaporação

O resíduo de evaporação está relacionado às substâncias residuais que sobram após a total evaporação da substância de interesse. É fundamental sua determinação para verificar se o solvente atende as especificações farmacopeicas para sua utilização como SQC.³¹ Uma elevada porcentagem de resíduos compromete o teor, que é calculado de acordo com a Equação 1, segundo metodologia interna utilizada na Prati Donaduzzi, em que leva em conta a pureza cromatográfica e o teor de água da amostra.

O resíduo não é seco a peso constante no teste, porque o aquecimento continuado pode volatilizar lentamente algumas das impurezas de alto ponto de ebulição.³¹

Equação 1 - Cálculo para a pureza do analito.

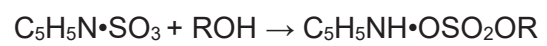
$$\text{Potência (\%)} = 100 - (\% \text{Teor de } H_2O) - (\% \text{Impurezas}) \quad (\text{Equação 1})$$

4.5.5 Karl Fischer

A análise de Karl Fischer é necessária para determinar o teor de água presente em cada substância. O método consiste na titulação de uma amostra diluída, geralmente, em metanol, com o reagente Karl Fischer, composto de uma solução contendo iodo, dióxido de enxofre e uma amina. Com a presença de água, tanto o iodo como o dióxido de enxofre são consumidos rapidamente, e a sua medição pode ser realizada e relacionada com o teor de água na amostra analisada. O ponto final da titulação pode ser detectado visualmente pela mudança de cor provocada pelo iodo, ou então, quando realizada com tituladores automáticos que monitorizam a titulação e geram o valor da quantidade de água presente na amostra.³²

A quantidade de água presente em determinada amostra é determinada em um processo de duas etapas, de acordo com as equações químicas 2 e 3.³²





(Equação 3)

5 METODOLOGIA

5.1 Reagentes e materiais utilizados

Os solventes utilizados possuem grau analítico, sendo a acetona 99,8% (Merk) e DMSO 99,9% (Merk). O KBr, grau espectroscópico (Sigma-Aldrich) foi utilizado para as análises de Infravermelho.

Os reagentes utilizados para as análises de RMN e cromatografia gasosa, não foram informados pela empresa terceirizada que executou as análises.

5.2 Ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises de RMN foram realizadas pela empresa Exacta Consultoria em análise, Rio Grande do Sul.

Segundo a empresa que realizou as análises, utilizou-se um espectrômetro AVANCE III (Bruker), com frequência mínima de 300 MHz para análise de ^1H e 75,4 MHz para análise de ^{13}C . Dissolveu-se uma alíquota de 10 μL do analito no solvente, utilizando na leitura da amostra (CDCl_3 – 99,8%D) e utilizou-se uma pequena quantidade de TMS (Trimetilsilano) como referência. Injetou-se as amostras no espectrômetro e os deslocamentos foram fornecidos em ppm em relação ao TMS (0,0 ppm).

5.3 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

Realizou-se as análises de FTIR, na Prati Donaduzzi, utilizando-se um espectro de infravermelho Perkin Elmer 400. Utilizou-se pó de KBr com cada um dos solventes a serem analisados e para o branco de cada um deles, fez-se a leitura do pó de KBr. Colocou-se o pó de KBr sobre a placa de leitura para realizar a análise.

Realizou-se a varredura das amostras em espectrômetro de infravermelho médio de 4000 a 650 cm^{-1} . Configurou-se o equipamento para 16 scans e resolução de 2.0.

5.4 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

As análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas foram realizadas pela empresa Exacta Consultoria em Análise, Rio Grande do Sul.

As análises foram realizadas em um equipamento Shimatzu 2020, espectrômetro de massa tipo quadrupolo com fonte de ionização de elétrons, acoplado à um cromatógrafo gasoso da marca Agilent, equipado com GC solution software e um RTX-5ms Capillary Column. Os parâmetros utilizados para as análises estão descritos na Tabela 1 e a programação utilizada no forno cromatográfico para espectrometria de massas está apresentada na Tabela 2.

Tabela 1 - Parâmetros utilizados no sistema cromatográfico.

Sistema Cromatográfico	
Gás de arraste	Hélio
Coluna	G16
Volume de injeção	1,0 µL
Injetor	250°C modo Split
Razão de Split	1:10
Fluxo	1,0 mL.min ⁻¹
Detector	Aquisição central modo scan
Delay Solvente	3,0 min
Fonte de Impacto de elétrons	230 °C
Energia de Ionização	70 eV
Temperatura do quadrupólo	150 °C
Intervalo de aquisição de massas	50,0 – 550,0 Da.

Fonte: Exacta consultoria em análises.

Tabela 2 - Programação do forno cromatográfico para espectrometria de massas.

Rampa (°C/min)	Temperatura (°C)	Permanência (mim)	Total (mim)
-	80	0	0
10	200	12	12

Fonte: Exacta consultoria em análises.

5.5 Resíduo por evaporação

Pesou-se um cadinho para cada substância química que se pretendia determinar a quantidade de resíduo após evaporação. Levaram-se os cadinhos previamente pesados à estufa, a 105°C, onde permaneceram por 30 minutos, em seguida foram levados ao dessecador por 1 hora à temperatura na faixa de 22°C, e pesados na sequência. Com os cadinhos já pesados, utilizou-se 127 mL de acetona e 70 mL de dimetilsulfóxido, e levou-se para banho em 80°C, o cadinho contendo o DMSO foi levado à chapa de aquecimento, em torno de 190° C, até completa evaporação. Em seguida levou-se à estufa, a 105°C por 30 minutos. Assim que retirados da estufa, levou-se novamente ao dessecador por 1 hora à temperatura ambiente até resfriarem completamente e pesou-se em seguida, para assim, determinar-se a porcentagem de resíduo por evaporação de cada substância.

5.6 Karl Fischer

Realizaram-se as análises em um equipamento KF Titrino plus 870. Para a determinação da quantidade de água em cada substância, utilizou-se 25 mL de acetona e 10 mL de dimetilsulfóxido, seguindo a metodologia vigente na Prati Donaduzzi. Os resultados são expressos em porcentagem pelo equipamento.

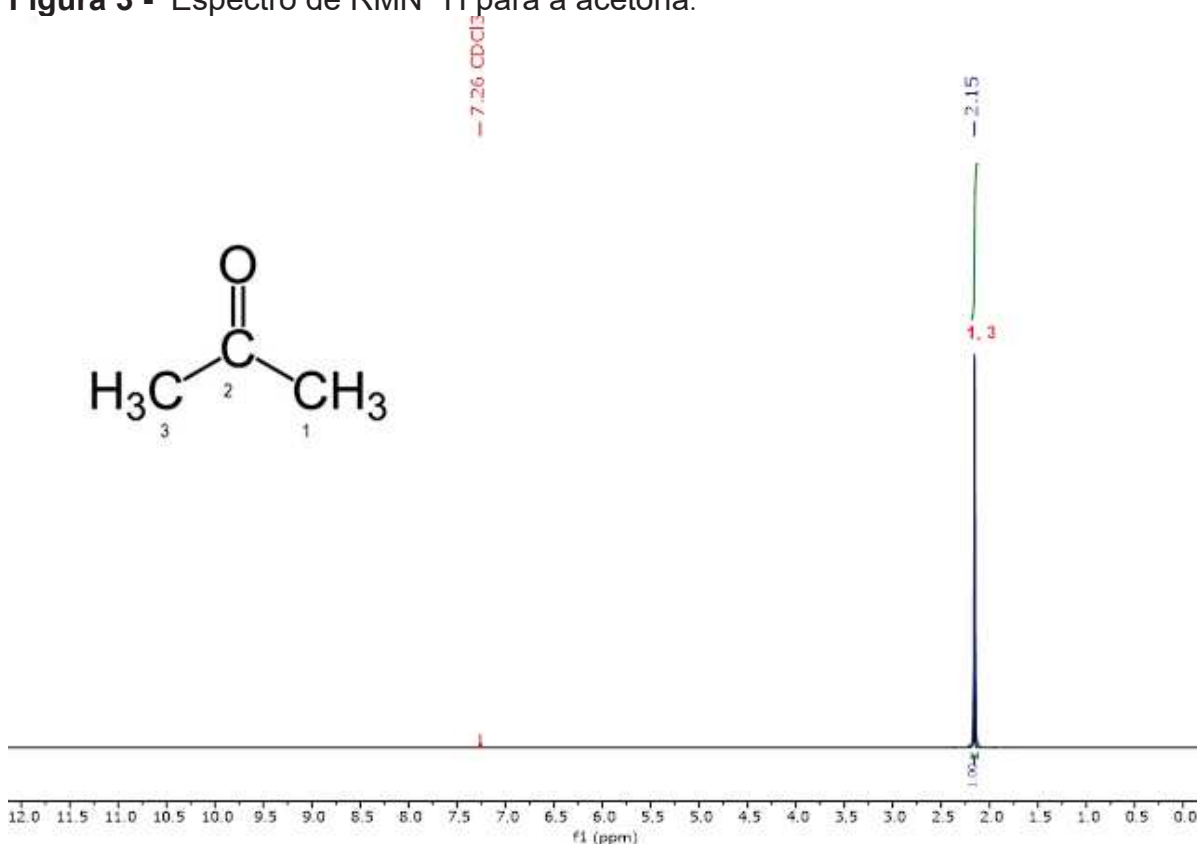
6 RESULTADOS

6.1 Acetona

6.1.1 Ressonância magnética nuclear ^1H

A Figura 3 apresenta o espectro de RMN de hidrogênio obtido para a acetona a 300 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são fornecidos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno).

Figura 3 - Espectro de RMN ^1H para a acetona.



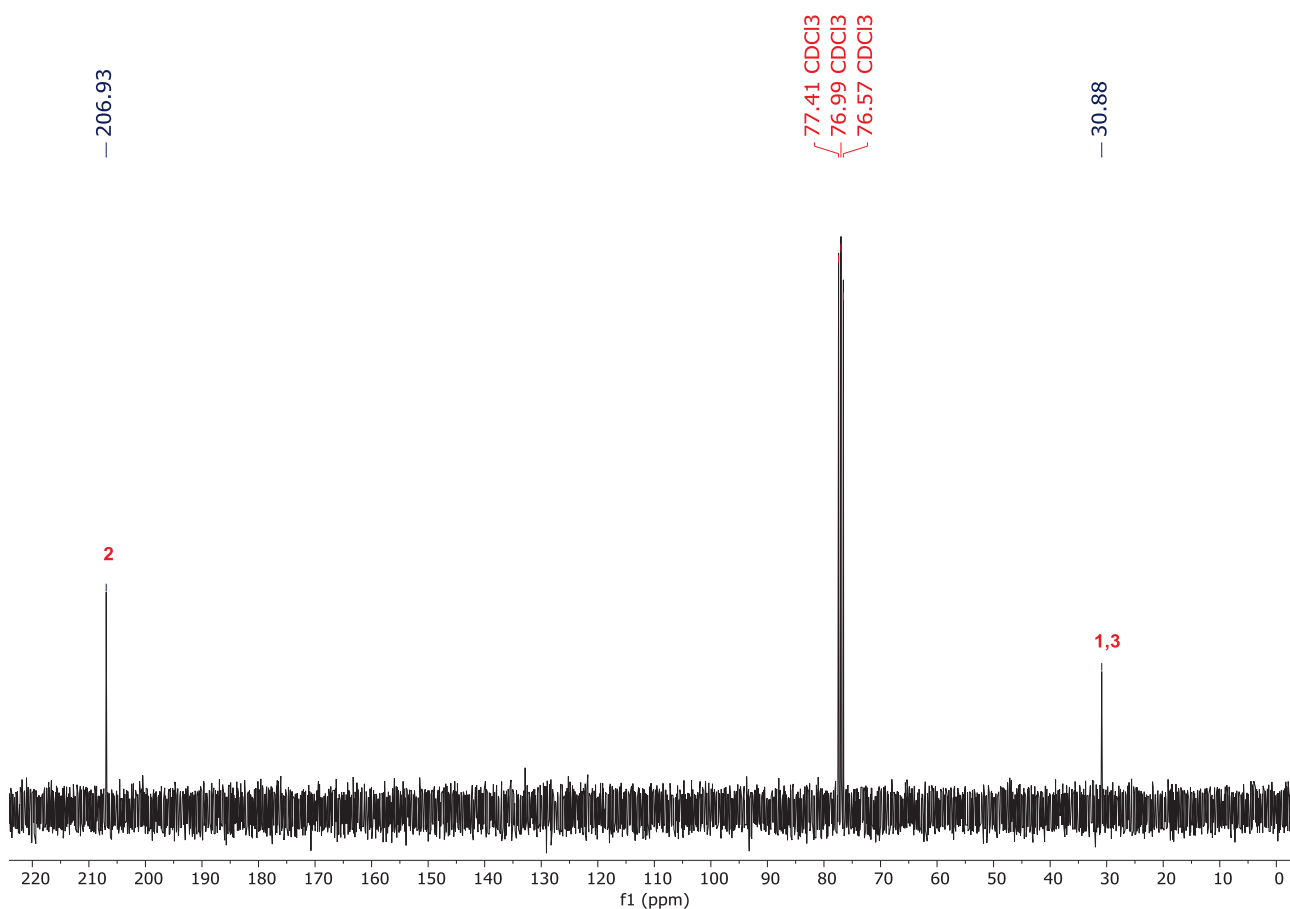
Fonte: Exacta consultoria em análises.

O espectro de RMN ^1H obtido para a acetona apresenta um singlete em 2,15 ppm que corresponde aos hidrogênios 1 e 3 provenientes dos grupos metila. Como não há prótons adjacentes, obtém-se um único pico no espectro. O valor obtido na literatura para o deslocamento químico da acetona a 90 MHz é de 2,16 ppm, logo, os dados obtidos do RMN ^1H para a acetona corroboram com a literatura.³⁰

6.1.2 Ressonância magnética nuclear ^{13}C

A Figura 4 apresenta a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^{13}C a 75,4 MHz. Os deslocamentos são fornecidos em ppm em relação ao TMS (0,0 ppm).

Figura 4 - Espectro de ^{13}C RMN para a acetona.



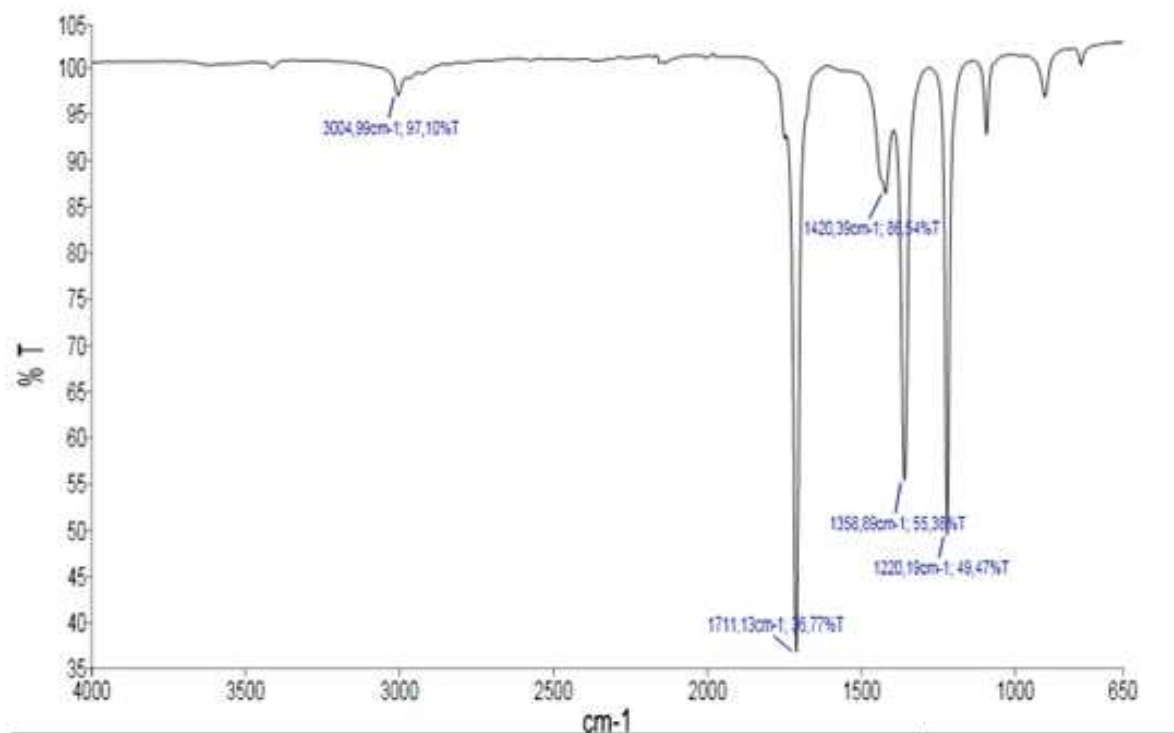
Fonte: Exacta consultoria em análises.

O espectro de RMN ^{13}C obtido para a acetona apresenta um singlete com deslocamento químico de 206,93 ppm que corresponde ao carbono carbonílico e um singlete em 30,88 ppm, atribuído aos carbonos metílicos 1 e 3. Os valores reportados na literatura a 25 MHz são de 206,55 ppm para o carbono da carbonila e de 30,81 ppm para os carbonos das metilas.³³ O tripeto em 77,00 refere-se ao clorofórmio deuterado (CDCl₃).

6.1.3 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

O resultado da análise de FTIR está apresentado na Figura 5, e as informações relacionadas a atribuições e grupos funcionais estão dispostos na Tabela 3.

Figura 5 - Espectro de IV para a acetona.



Fonte: Prati Donaduzzi.

O espectro de infravermelho para a acetona apresenta as respectivas bandas de estiramento e deformação na região de 4000 a 650 cm^{-1} .

Em 3004,99 cm^{-1} observa-se uma banda de estiramento axial da ligação C-H das metilas e a banda intensa em 1711,13 cm^{-1} refere-se ao estiramento da carbonila. As deformações da ligação C-H podem ser observadas nas regiões de 1420,39 e 1358,89 cm^{-1} , e o estiramento das ligações C-C-C em 1220,19 cm^{-1} .³⁴

A Tabela 3 apresenta os dados obtidos com base no espectro de IV e os comprimentos de onda reportados na literatura para a acetona.

Tabela 3 - Resultado da análise de infravermelho para a acetona.

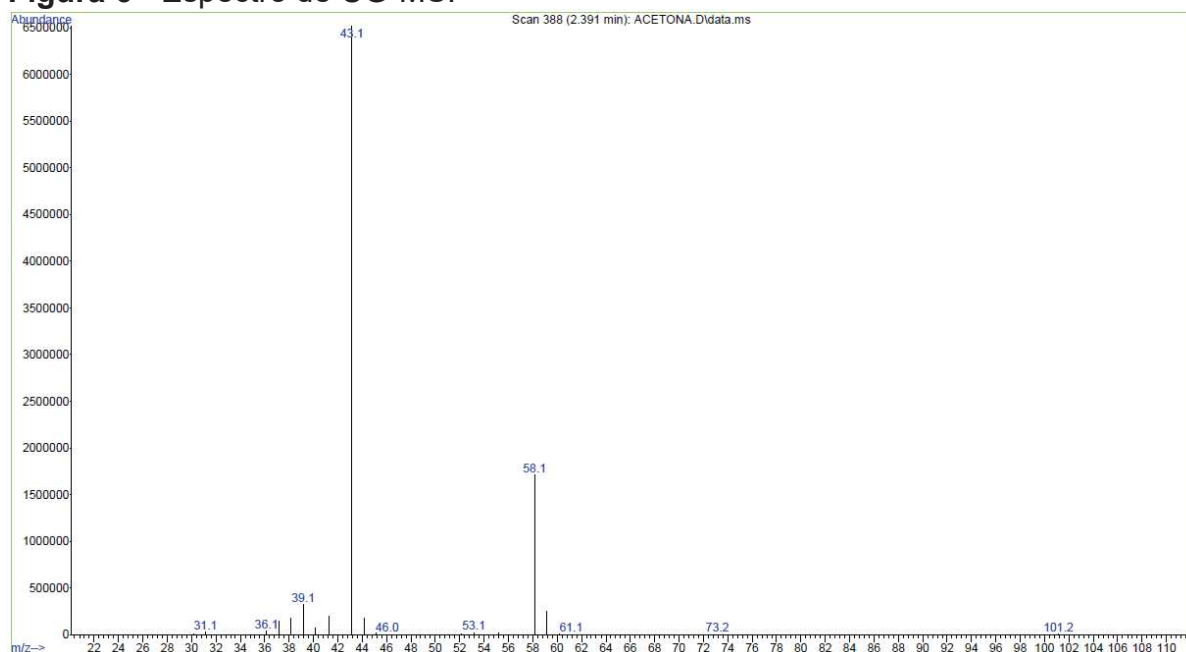
Comprimento de onda (cm⁻¹)	Atribuição	Comprimento de onda (cm⁻¹) da literatura³⁴
3005	Estiramento axial C-H	3005
1711	Estiramento C=O	1716
1420	Deformação C-H ₃ fora do plano	1422
1359	Deformação C-H ₃ dentro do plano	1363
1220	Estiramento C-C-C fora do plano	1222

Os resultados obtidos no espectro de IV para a acetona correspondem aos descritos na literatura na região de 4000 a 650 cm⁻¹.³⁴

6.1.4 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

O espectro de CG-MS obtido para a acetona está apresentado na Figura 6. Observa-se um sinal com m/z 58,1, o qual é referente ao íon molecular e um sinal intenso com m/z de 43,1, referente a perda de uma metila.

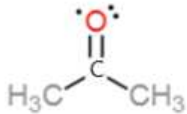
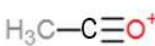
Figura 6 - Espectro de CG-MS.



Fonte: Exacta consultoria em análises.

As possíveis estruturas de fragmentação e a comparação com a literatura estão representadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Padrão de fragmentação da acetona.

Massa/carga (m/z)	Intensidade relativa (eV)	Padrão de fragmentação parcial	Massa/carga literatura ³⁵
58,1	99,9		58,0
43,1	26,1		43,0

A fragmentação da molécula de acetona leva a formação de cátions acila pela clivagem do grupo alquila da carbonila, com m/z de 43,1. O pico com com m/z de 58,1

corresponde à perda do radical metila do íon molecular.³⁵ Os valores obtidos e os padrões de fragmentação estão de acordo com os presentes na literatura.³⁵

6.1.5 Resíduo por evaporação e Karl Fisher

Na Tabela 5 estão dispostos os valores obtidos de resíduos após evaporação e o teor de água, os quais foram utilizados para o cálculo do teor do padrão através da equação II. Dessa forma, determinou-se o teor de para a acetona, tendo como resultado o valor de 99,9%.

Tabela 5 - Teor de água e resíduo por evaporação

	Teor de água (%)	Teor de resíduo (%)	Teor (%)
Acetona	0,05	0,0005	99,9

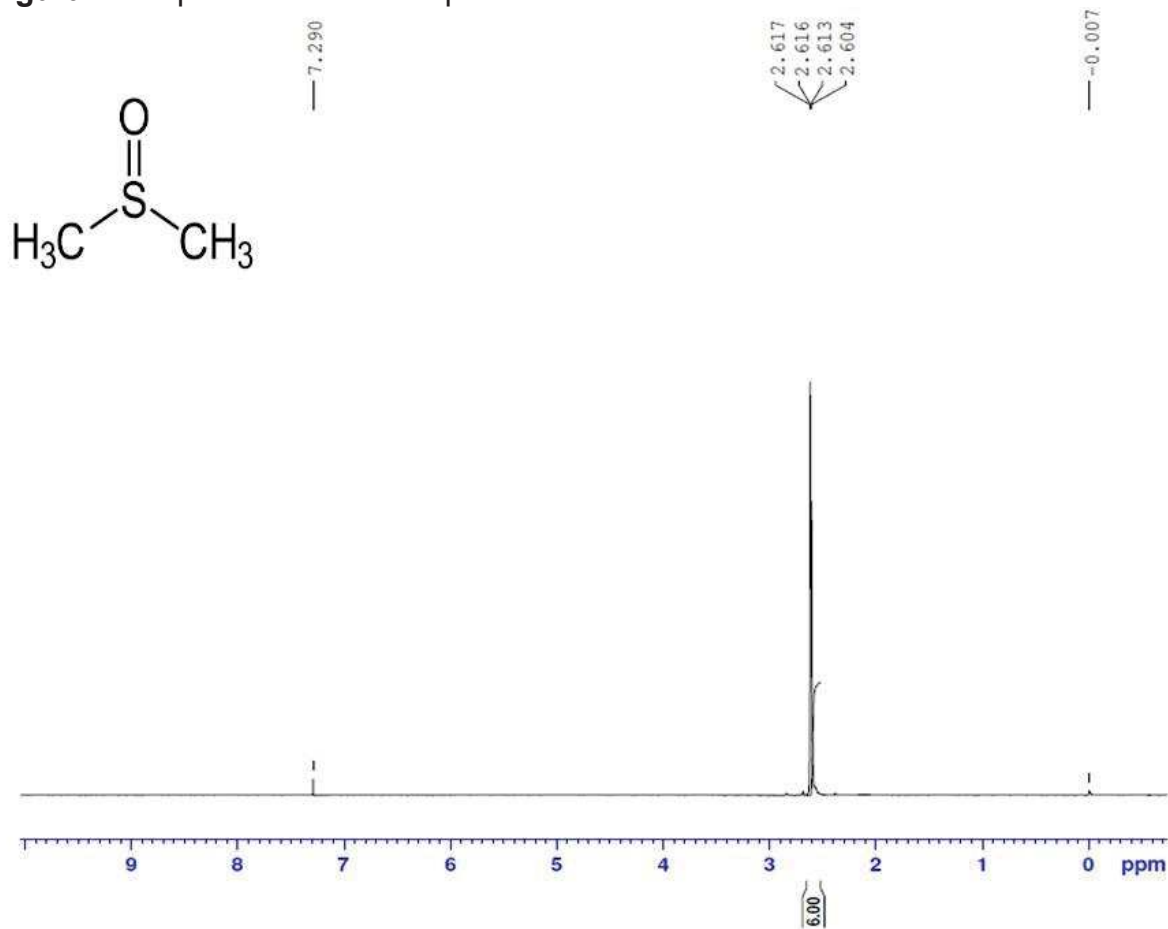
O valor obtido para a determinação de teor é maior que o declarado pelo fabricante, então se considera o valor descrito pelo fabricante, que é de 99,8%.

6.2 Dimetilsulfóxido

6.2.1 Ressonância magnética nuclear ¹H

A Figura 7 apresenta a estrutura e o espectro de RMN de hidrogênio obtido para o dimetilsulfóxido a 300 MHz. Os deslocamentos químicos foram reportados em ppm em relação ao TMS (0,0 ppm).

Figura 7 - Espectro de RMN ^1H para o dimetilsulfóxido.



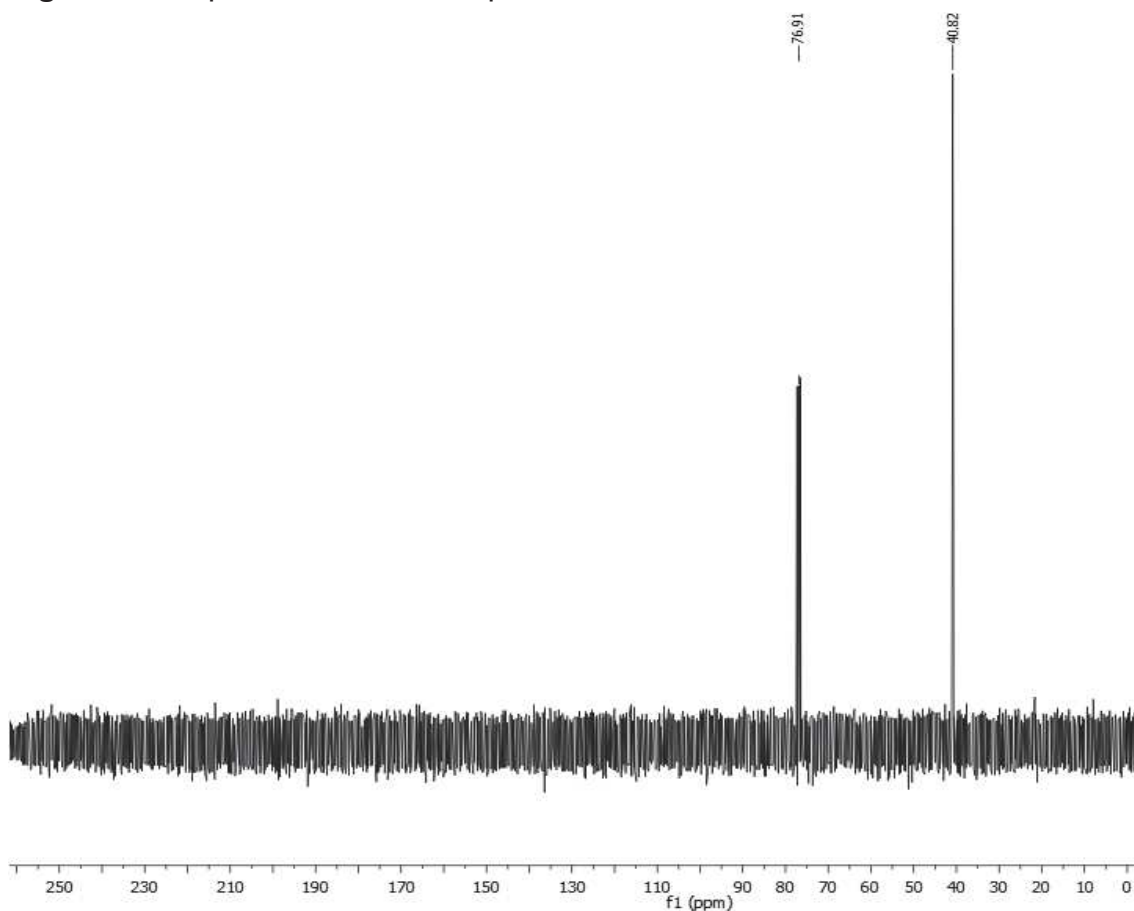
Fonte: Exacta consultoria em análises.

O espectro de RMN ^1H apresenta um singleto com deslocamento químico de 2,6 ppm que correspondente aos hidrogênios dos grupos metila ligados ao grupo sulfóxido. O valor obtido na literatura para o deslocamento químico do dimetilsulfóxido é de 2,62 ppm, sendo assim, os valores obtidos do RMN ^1H estão de acordo com os grupos funcionais padrão da estrutura molecular do dimetilsulfóxido.³³

6.2.2 Ressonância magnética nuclear ^{13}C

A Figura 8 apresenta a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^{13}C a 75,4MHz, e os valores de deslocamento químico em ppm para o dimetilsulfóxido, reportados em relação TMS.

Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C para o dimetilsulfóxido.



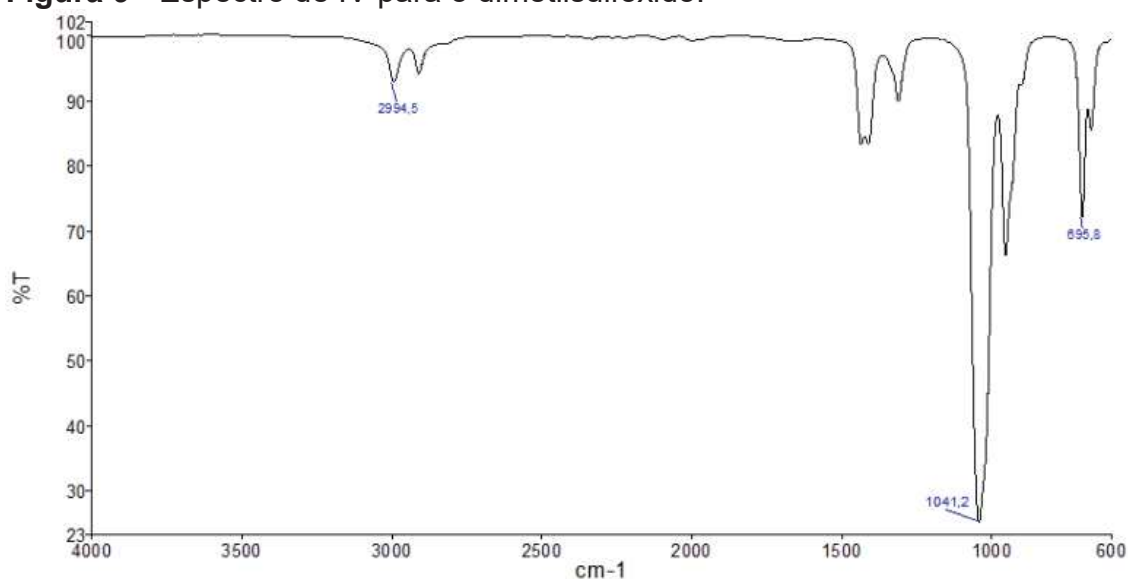
Fonte: Exacta consultoria em análises.

O espectro de RMN ^{13}C obtido para o dimetilsulfóxido apresenta um singlete com deslocamento químico de 40,82 ppm atribuído aos carbonos dos grupos metilas e de 76,91 referente ao CDCl_3 . O valor reportado na literatura é de 40,76 ppm para os carbonos metílicos e o tripleto em 77,00 refere-se ao TMS³³. Os valores de deslocamento químico obtidos no RMN ^{13}C estão de acordo com os valores presentes na literatura.

6.2.3 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

O resultado da análise de FTIR para o dimetilsulfóxido está apresentado na Figura 9.

Figura 9 - Espectro de IV para o dimetilsulfóxido.



Fonte: Prati Donaduzzi.

O espectro de infravermelho para o dimetilsulfóxido na região de 4000 a 650 cm^{-1} apresenta uma banda intensa na região de 1041,2 cm^{-1} referente à ligação S=O, e duas bandas pouco intensas, uma delas na região de 695,8 cm^{-1} , que corresponde ao estiramento da ligação C-S, e em 2994,5 e 2900 cm^{-1} , atribuídas as ligações das metilas ligadas ao grupo sulfóxido.

A Tabela 6 apresenta os valores de comprimento de onda obtidos no espectro de IR e os valores descritos na literatura para cada atribuição.

Tabela 6 - Resultado da análise de IR para o dimetilsulfóxido.

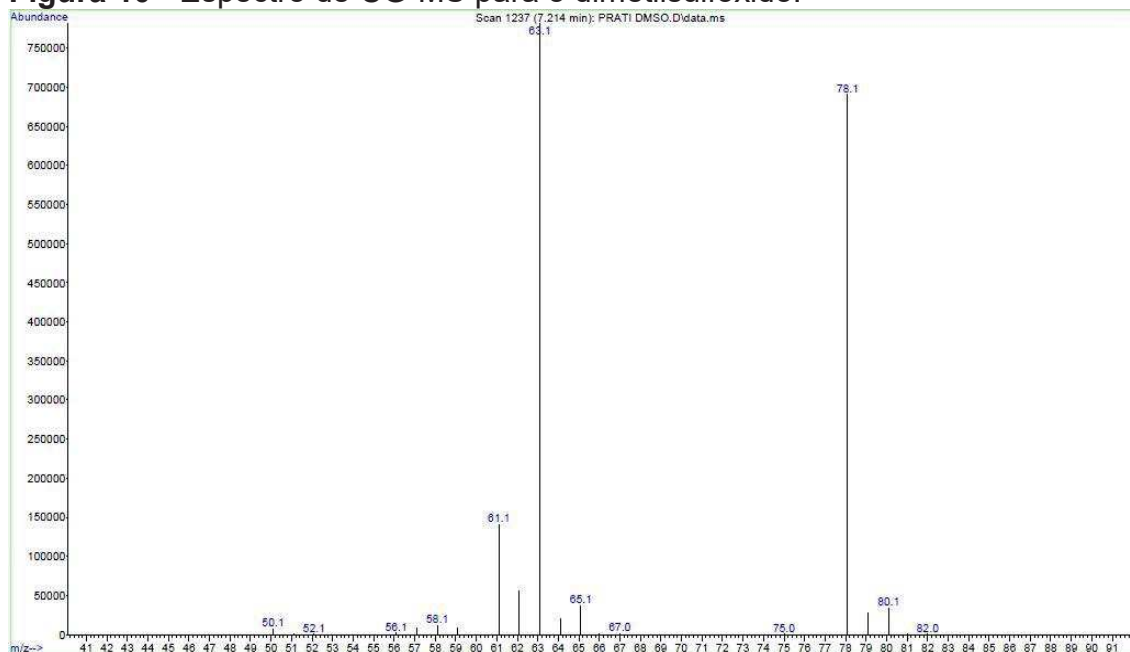
Comprimento de onda (cm^{-1})	Atribuição	Comprimento de onda (cm^{-1}) da literatura³⁴
696	Ligação C-S	730-690
1041	Ligação S=O	1060-1040
2995	CH ₃ - ligado ao grupo S=O	2900

Os resultados obtidos no espectro de IV do dimetilsulfóxido correspondem aos valores descritos para as faixas de comprimento de onda da literatura na região de 4000 a 650 cm^{-1} ,³¹ evidenciando a presença dos grupos funcionais da molécula.

6.2.4 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

A partir da Figura 10 é possível observar no espectro do dimetilsulfóxido picos m/z 63,1 referente ao pico base e 78,1 correspondente ao íon molecular.

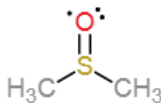
Figura 10 - Espectro de CG-MS para o dimetilsulfóxido.



Fonte: Exacta consultoria em análises.

As possíveis estruturas de fragmentação e a comparação com a literatura estão representadas na Tabela 7.

Tabela 7 - Padrão de fragmentação para o Dimetilsulfóxido.

Massa/carga (m/z)	Intensidade relativa (eV)	Padrão de fragmentação principal	Massa na literatura ³⁵
78,1	74,0		76,54

63,1	99,9	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}\equiv\text{O}^+$	-
------	------	-----------------------------------------------	---

A fragmentação da molécula dimetilsulfóxido apresenta um pico de m/z de 78,1 e um pico intenso com m/z de 63,1, referente a perda de uma metila. Os valores obtidos e os padrões de fragmentação estão de acordo com os presentes na literatura.³³

6.2.5 Resíduo por evaporação e Karl Fisher

A Tabela 8 apresenta os valores obtidos de resíduos após evaporação e o teor de água para o dimetilsulfóxido, os quais foram utilizados para o cálculo do teor do padrão através da equação II. Determinou-se o teor de para o dimetilsulfóxido, tendo como resultado o valor de 99,9%.

Tabela 8 - Teor de água e resíduo por evaporação.

	Teor de água (%)	Teor de resíduo (%)	Teor (%)
Dimetilsulfóxido	0,04	0,002	99,9

O resultado obtido está de acordo com o apresentado pelo fabricante, que é de 99,9%.

7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos com as análises efetuadas para a acetona e dimetilsulfóxido, pode-se concluir que o teor da acetona é de 99,8% e que o dimetilsulfóxido possui teor de 99,9%. Desta forma, ambas as substâncias estão aptas para serem utilizadas como padrões de referência na indústria farmacêutica Prati Donaduzzi, pois os valores de teor estão condizentes com os descritos pelo fabricante, comprovando que possuem a pureza necessária para serem utilizados em análises de solventes residuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anexo da resolução – Resolução da diretoria colegiada – RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anexo da resolução – Resolução da diretoria colegiada – RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017.
3. VELLASCO J., W. T. Acetone (CAS No. 67-64-1). Revista Virtual de química, 2011, n. 4. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1984-6835.20110037>>. Acesso em: 30 maio. 2019.
4. PANDEY, S. *et al.* Residual solvent determination by head space gas chromatography with flame ionization detector in omeprazole API. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, jun. 2011. v. 47, n. 2, p. 379–384.
5. 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.
6. GÖRÖG, S. The changing face of pharmaceutical analysis. TrAC Trends in Analytical Chemistry, v. 26, n. 1, p. 12–17, 2007.
7. BRAYTON, C. F. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. The Cornell Veterinarian, v. 76, n. 1, p. 61–90, 1986.
8. HUCKER, H.B., MILLER, J.K., HORCHBERT, A. *et. al.*, Studies in the absorption, excretion and metabolism of dimethyl sulfoxide (DMSO) in man. J. Pharmacol. Exp. Therap. v.155, p.309-319, 1967.
9. ALCÂNTARA, G. P.; CARVALHO, S. A. Desenvolvimento de uma nova metodologia de síntese para a obtenção do megazol. p. 1.
10. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Impurities: Guideline for residual solvents Q3C (R6). 2016.

11. GRIMM, L. *et al.*, Análises de solventes residuais em produtos farmacêuticos. 2010. 3 p. Iniciação Científica (Faculdade de Farmácia) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2010.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anexo da resolução – Resolução da diretoria colegiada – RDC N° 57, de 17 de Novembro de 2009
13. NERLI, S.; MCSHAN, A. C.; SGOURAKIS, N. G. Chemical shift-based methods in NMR structure determination. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, v. 106–107, p. 1–25, 2018;
14. PAVIA, D; LAMPMAN, G; KRIS; VYVYAN, J. *Introduction to Spectroscopy*. 4^a ed. Editora Cengage. 2009
15. BRANCO, F. S. C. *et al.* Ressonância magnética nuclear de substâncias organofluoradas: um desafio no ensino de espectroscopia. *Química Nova*, 2015. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0100-4042.20150139>>. Acesso em: 30 maio. 2019.
16. EWING, G. W., Métodos instrumentais de análise química. 6. ed. São Paulo: E. Blücher, 1972.
17. BREITMAIER, E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide*. Chichester. London: J. Wiley & Sons, 1993.
18. SANTOS, M. DA S.; COLNAGO, L. A. Validação de método quantitativo por RMN de ¹H para análises de formulações farmacêuticas. *Química Nova*, v. 36, n. 2, p. 324–330, 2013.
19. MALZ, F.; JANCKE, H. Validation of quantitative NMR. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 38, n. 5, p. 813–823, 2005.
20. COSTA, L. F.; ALCANFOR, S. K.; OLIVEIRA, A. L. Development and Validation of Furosemide Quantification Method By ¹H NMR. *Revista Virtual de Química*, v. 8, n. 5, p. 1683–1692, 2016.
21. NAKANISHI, K.; SOLOMON, P. H.; *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2nd. ed., Holden-Day Inc: Oakland, 1977.

22. AMORIM, S. R.; KLIER, A. H.; ANGELIS, L. H. DE. Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho. p. 9, 2013.
23. PASQUINI, C. Near Infrared Spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 14, n. 2, p. 198–219, 2003.
24. REICH, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 57, n. 8, p. 1109–1143, 2005.
25. JAMRÓGIEWICZ, M. Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 66, p. 1–10, 2012.
26. COLLINS, C.H., BRAGA, G.L., BONATO, P.S. Fundamentos de cromatografia. Campinas: Editora da UNICAMP, 2006.
27. CHIARADIA, M. C.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. *Química Nova*, v. 31, n. 3, p. 623–636, 2008.
28. Pereira, A. S., Bicalho B., Lilla S., Nucci G. “Desafios da Química Analítica frente às Necessidades da Indústria Farmacêutica”. *Química Nova*, V 28, nº 0, p. 107–11, 2005.
29. Gulyaev, I. V., e A. I. Revel'skii. “Analyssis of Pharmaceutical Substances by Reaction Gas Chromatography/Mass Spectrometry”. *Journal of Analytical Chemistry* 65, nº 13, p. 1341–46, 2010
30. Ruikang H., Yang Z., Zhang L. “Trace Analysis of Acidic Pharmaceutical Residues in Waters with Isotope Dilution Gas Chromatography-Mass Spectrometry via Methylation Derivatization”. *Talanta* 85, nº 4, p. 1751–59, 2011.
31. <http://www.dnpm.gov.br/dnpm/publicacoes/economiamineral/arquivos/aguas-minerais-do-brasil-distribuicao-classificacao-e-importancia-economica> - Acesso em 02/01/2019.

32. SCHOLZ, E. Karl Fischer Titration: Determination of Water. Springer Science & Business Media, 2012.
33. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
34. BARBOSA, L. C.; Espectroscopia de Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos, Editora da UFV, 2008.
35. CAREY, F. A. Química Orgânica – Vol. 2. Editora AMGH, 2009.