

UFU - Universidade Federal de Uberlândia

INFIS - Instituto de Física

Thalena Carolina Zanetti

**UTILIZAÇÃO DE ESPECTROSCOPIA LIBS PARA
ANÁLISE ELEMENTAR DE FÁRMACOS**

Uberlândia

2017

Thalena Carolina Zanetti

Utilização da espectroscopia LIBS para análise elementar de fármacos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Física Médica pela Universidade Federal de Uberlândia.

Orientador: Prof. Dr. Jader de Souza Cabral

Uberlândia

2017

Este trabalho é dedicado à minha família, amigos e ao meu orientador, por acreditarem que era possível e o tornarem realidade.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter me proporcionado força, coragem e sabedoria durante essa jornada da graduação. Aos meus pais, Marilu e Valentim, todo o meu carinho e agradecimento por uma vida de amor e por abrirem mão dos próprios sonhos para que eu pudesse viver o meu, o de me formar. Obrigada pelas horas de consolo diante do meu desespero e pelas palavras de apoio quando pensei em desistir.

À minha maravilhosa e inigualável família (Dim, Tia Rê, Padrinho, João, Rick, Gê, Julio, Pedro, Tia Li, Duda, Tia Lu, Tio Deça, Ju, Gabi e todos aqueles que, embora fisicamente ausentes, estarão sempre presentes em meu coração), que esteve sempre acompanhando e torcendo pelo meu sucesso, não importasse se ele era um objetivo pequeno ou gigante, desde que eu o alcançasse. Ao meu companheiro, Antonio, e meus amigos, pelo apoio de todos os dias no laboratório, por me mostrarem que tudo sempre vai passar e dar certo. Vocês tornaram minha caminhada mais leve e feliz, fizeram dos dias ruins suportáveis, e dos dias alegres inesquecíveis. Em especial à Mariana Morete, minha irmã de alma, por tolerar os meus momentos de tristeza e por todos os dias mais bem vividos que eu poderia pedir a Deus ao longo desses anos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jader Cabral, o meu muito obrigada, pelo crescimento proporcionado nesses dois anos de convívio no laboratório, pelo exemplo de disciplina, determinação e genialidade. Agradeço imensamente as horas dedicadas a mim, cada reunião e incentivo que o senhor me deu para que eu não desistisse do meu caminho.

Aos meus professores da graduação, principalmente Profa. Dra. Ana Perini, Prof. Dr. Lúcio Neves e Prof. Dr. Maurício Foschini, os quais estiveram sempre presentes e me apoiando. Ao Prof. Dr. Edenir Pereira-Filho e demais pesquisadores do Grupo de Análise Instrumental Aplicada (GAIA), meu agradecimento pela possibilidade de realizarmos as medidas experimentais para o desenvolvimento deste trabalho, bem como por todo conhecimento e atenção dedicados a nós durante nossa estadia na Universidade Federal de São Carlos.

Ao CNPq e à FAPEMIG pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho.

Resumo

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem sido prejudicada pela produção de medicamentos de baixa qualidade, os quais oferecem riscos à saúde dos indivíduos e são responsáveis por seu enfraquecimento e diminuição de arrecadações. Na busca de melhorias no controle de qualidade, a técnica LIBS (Laser Induced Breakdown Spectroscopy) mostrou-se bastante promissora quando utilizada como método analítico, devido à alta velocidade de aquisição dos dados e análise multi-elementar, o que permite investigações *in situ* e não necessita de preparação das amostras. O desenvolvimento deste trabalho foi dividido em duas etapas: a primeira destinada à análise da uniformidade de comprimidos de Dorflex, um fármaco de uso comum da população, e a segunda com o objetivo de estudar e caracterizar o plasma gerado pela técnica. Na primeira etapa, através do método estatístico de correlação, foi revelada alta homogeneidade e distribuição dos componentes no comprimido. Na segunda etapa, através das linhas de Na I e Fe II, encontramos a temperatura do plasma no instante de detecção como sendo $T = (13000 \pm 3000) \text{ K}$ e $T = (13000 \pm 1000) \text{ K}$, respectivamente. Também realizamos o cálculo da densidade de elétrons presentes e obtivemos $n_e = 1,684 \times 10^{22} \text{ cm}^{-3}$ com desvio padrão $\sigma = 2 \times 10^{21} \text{ cm}^{-3}$.

Palavras-chave: LIBS, espectroscopia atômica, fármaco, uniformidade.

Abstract

In the last years, the pharmaceutical industry has been injured by the production of low quality medicines, which offer risks for the human health and are responsible for industry debility and depositary decrease. In search for improvement in quality control, the LIBS (Laser Induced Breakdown Spectroscopy) presented itself rather promiser when it is used as an analytical method, due to its high data acquisition velocity e multi-elemental analysis, that allows *in situ* investigations and doesn't require any sample preparation. This work development was divided into two steps: first purposed to analise Dorflex tablets uniformity, a medicine commonly used by population, and second with the intent to study and characterize the plasma generated by the technique. In the first step, throughout the correlation statistic method, it was revealed high homogeneity and components distribution on the tablet. In the second step, through Na I and Fe II emission lines, we found plasma temperature in the detection moment as being $T = (13000 \pm 3000)$ K and $T = (13000 \pm 1000)$ K, respectively. We also calculate electron density and have obtained $n_e = 1,684 \times 10^{22} \text{ cm}^{-3}$ with standard deviation $\sigma = 2 \times 10^{21} \text{ cm}^{-3}$.

Key-words: LIBS, atomic spectroscopy, medicine, uniformity.

Lista de Figuras

1.1	Resultados obtidos através da técnica LIBS em relação à de referência ICP OES.	9
1.2	Espectro de emissão obtido para as amostras comerciais de medicamentos para diabetes. As linhas de emissão de Cl e Br usadas na análise aparecem indicadas com setas.	10
2.1	Níveis de energia atômicos e os processos de transição que podem ocorrer com os elétrons.	15
2.2	Ilustração simplificada da técnica LIBS.	19
2.3	Processos que levam à formação do plasma e sua evolução temporal. . . .	23
2.4	Evolução temporal do plasma na técnica LIBS.	24
3.1	Representação da montagem experimental utilizada para efetuar a análise das amostras	30
3.2	Representação das regiões escolhidas na amostra para o processo de medida	31
3.3	Espectros médios de: (a) Quadrante 1, (b) Quadrante 2, (c) Quadrante 3 e (4) Quadrante 4.	31
3.4	Representação da correlação entre os espectros médios dos quatro quadrantes do comprimido de Dorflex.	32
3.5	Linhas de emissão do C I em (a) 193,042 nm e (b) 247,917 nm. Em (c) estão as do Mg I e em (d) as duas associadas ao Na I.	33
4.1	Matriz 10x10 de aquisição dos espectros LIBS na região central do comprimido de Dorflex.	36
4.2	Pico de Fe II em 252,862 nm, (a): sem correção do offset e (b): com correção.	38

4.3	Gráfico de Boltzmann do $\ln \left(\frac{I_{ij}}{A_{ij}g_i} \right)$ em função de E_i para as linhas de Fe II.	40
4.4	Gráfico de Boltzmann do $\ln \left(\frac{I_{ij}}{A_{ij}g_i} \right)$ em função de E_i para as linhas de Na I.	41

Lista de Tabelas

3.1	Matriz de correlação entre quadrantes.	32
4.1	Planejamento para aquisição dos sinais LIBS dos comprimidos de Dorflex. .	36
4.2	Linhas de emissão do Fe II escolhidas para o cálculo da temperatura do plasma e as energias referentes aos níveis superiores alcançados pelos elétrons.	39
4.3	Linhas de emissão do Na I escolhidas para o cálculo da temperatura do plasma e as energias referentes aos níveis superiores alcançados pelos elétrons.	41

Sumário

1	Introdução e Justificativa	7
2	Fundamentação Teórica	13
2.1	Espectroscopia por Emissão Atômica	13
2.1.1	Estrutura Eletrônica dos Átomos	14
2.1.2	Átomo de Hidrogênio e Átomos de Muitos Elétrons	14
2.1.3	Regras de Seleção de Dipolo Elétrico Para Transições Ópticas	16
2.2	Espectroscopia LIBS	18
2.2.1	Descrição	18
2.2.2	Plasmas	22
2.3	Caracterização do Plasma em LIBS	25
2.3.1	Definição de Equilíbrio Termodinâmico em Plasmas Induzidos por Laser	25
2.3.2	A Distribuição de Boltzmann	26
2.3.3	A Distribuição de Saha	27
2.3.4	Medida da Temperatura do Plasma	27
2.3.5	Medida da densidade eletrônica	28
3	Estudo da Uniformidade do Dorflex	29
3.1	A Amostra	29
3.2	Procedimento Experimental	29
3.3	Resultados- Apresentação e Discussão	31
4	Estudo e Caracterização do Plasma	35

4.1	Procedimento Experimental	35
4.2	Tratamento dos Espectros e Identificação das Linhas de Emissão	37
4.3	Cálculo da Temperatura do Plasma	39
4.4	Cálculo da Densidade Eletrônica do Plasma	42
5	Conclusões	45
	Referências bibliográficas	47
	Apêndice A	49

Capítulo 1

Introdução e Justificativa

A LIBS (Laser Induced Breakdown Spectroscopy) é uma técnica de espectroscopia por emissão atômica que teve notável crescimento na última década, em virtude da busca por métodos que aumentassem a capacidade industrial de monitoramento de materiais e possibilidades de análise de amostras sob certas condições ainda não realizáveis pelas técnicas mais comumente utilizadas. Em tais requisitos, LIBS mostrou-se uma técnica robusta, cujas melhorias nos sistemas de detecção e resolução levaram ao aumento de sua utilização como método analítico (1). Seu emprego tem se estendido em diversos ramos de pesquisa, como: ligas metálicas, solos, fertilizantes, grãos, semicondutores, fármacos, entre outros; alguns dos quais encontram-se retratados nos trabalhos de Haddad et al. (2), St-Onge et al. (3), Mansour (4), Fortes et al. (5) e Anzano et al. (6).

No campo da Medicina, este sistema mostrou-se bastante eficaz quando utilizado na análise (7) e caracterização de amostras com suspeita de conteúdo tóxico à saúde humana, bem como na adequação da concentração de certos elementos às normas de regulamentação (8–10) estabelecidas pelas agências locais e internacionais como a FDA (Food and Drug Administration), nos Estados Unidos, EMEA (Agência Europeia de Medicamentos), na Europa e a OMS (Organização Mundial de Saúde).

No Brasil, a regulamentação é de responsabilidade da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que, através de suas resoluções, como a RDC nº 17, de Abril de 2010, propõe medidas para produção e controle de qualidade de medicamentos (11). Em

Farmacopéia Brasileira (12) é estabelecido o uso de técnicas de espectroscopia por emissão e absorção para identificar elementos, principalmente metais, e determinar suas concentrações em medicamentos, afim de adequá-los aos níveis de aceitação nacionais e internacionais.

A produção de medicamentos falsificados e de baixa qualidade pode prejudicar a saúde do indivíduo e contribuir para o enfraquecimento da indústria farmacêutica legalizada, devido à menor arrecadação de impostos e taxas do governo federal, afetando não apenas a parcela direta de consumidores do medicamento, mas a sociedade como um todo (13).

Na composição de um comprimido existem de quatro a cinco componentes. O Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) é a substância responsável pela ação do medicamento. Agentes compactadores, como a celulose e a lactose são necessários para manter a integridade da pastilha. O lubrificante, geralmente estearato de magnésio, e o desintegrante, desempenham o papel de prevenir a adesão da mistura ao equipamento e dos tabletes entre si, e acelerar a desintegração do comprimido no estômago, respectivamente (7).

Ao se misturarem os componentes, a massa resultante deve passar por testes de aceitação de homogeneidade em diferentes etapas do processo de produção. As misturas sendo consideradas aceitáveis são encaminhadas para compactação ou encapsulamento. Tendo em vista a otimização desses processos de produção, a indústria farmacêutica tem buscado cada vez mais técnicas de análise rápidas, uma vez que geralmente as técnicas consideradas padrões, como a cromatografia ou Espectroscopia por Infravermelho consomem tempo para preparação das amostras e aquisição dos dados. Nessa busca, a técnica LIBS tem se mostrado de bastante proveito, pois a alta velocidade de aquisição e processamento dos espectros garantem sua vantagem sobre as demais (7).

Idealmente, o tablete deve possuir uniformidade na distribuição de seus componentes por todo o volume. Contudo, devido às diferenças nos tamanhos-partículas, nas densidades e áreas dos mesmos, fenômenos de aglomeração e segregação podem ocorrer (14–16). As variações de espessura também podem ocasionar os mais diversos incômodos, como má aparência, problemas no volume e nas taxas de dissolução (17).

Como proposta para otimizar as verificações da presença e distribuição dos elementos constituintes dos comprimidos, a LIBS foi utilizada no trabalho de Kumar et al. (18). Através

da identificação dos elementos: oxigênio, hidrogênio, carbono e nitrogênio, bem como do desenvolvimento de um algoritmo pelos pesquisadores, foi possível obter uma diferenciação e discriminação entre diferentes tablets de maneira a classificá-los.

No trabalho de Arantes de Carvalho et al. (19), a técnica foi empregada para uma análise quantitativa de macro e micronutrientes em tablets multivitamínicos. Para tal, fez-se uso de um laser de 29 J/cm^2 de fluência, determinando os elementos: Ca, Fe, Cu, Zn, Mg, P e Mn. A concordância da técnica com os valores de referência foi de 99,9 %, como mostra a figura 1.1.

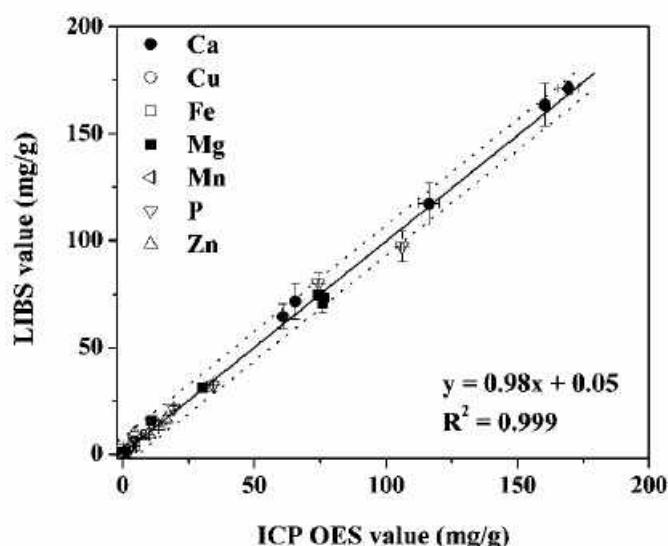


Figura 1.1: Resultados obtidos através da técnica LIBS em relação à de referência ICP OES.
Fonte: Adaptado de (19).

Um controle de qualidade com base na espectroscopia LIBS para medicamentos usados no tratamento de diabetes foi proposto por Contreras et al. (20). Para isso, foi investigado de maneira qualitativa e quantitativa simples, o Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA), Clo-ridrato de Metformina ($C_4H_{11}N_5$). O IFA foi identificado através da linha de emissão do Cloro, adotando como padrão interno o Bromo, como mostrado na figura 1.2.

A técnica também vem sendo utilizada no estudo da uniformidade de fármacos. É bastante comum em nosso cotidiano a orientação médica para o fracionamento de comprimidos. Todavia, se existir não uniformidade dos IFAs na amostra, podem haver erros na dosagem administrada ao paciente, comprometendo seu tratamento e podendo gerar riscos à

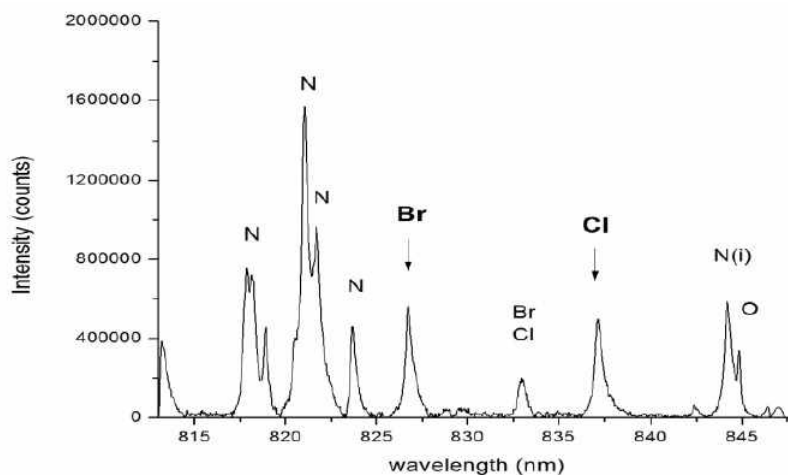


Figura 1.2: Espectro de emissão obtido para as amostras comerciais de medicamentos para diabetes. As linhas de emissão de Cl e Br usadas na análise aparecem indicadas com setas.

Fonte: Adaptado de (20).

sua saúde. No trabalho de Mowery et al. (21), a uniformidade na distribuição dos elementos Ti, Si e Mg na superfície de fármacos prensados foi avaliada por meio da LIBS, permitindo validá-la como técnica potencialmente aplicável na indústria farmacêutica, de rápida análise e boa resolução.

Este trabalho teve como objetivo principal o estudo da viabilidade e potencialidade do uso da técnica de espectroscopia atômica, (LIBS), na análise de comprimidos de Dorflex quanto à presença e uniformidade na distribuição de seu IFA e excipientes, além de investigar a homogeneidade do tablete. Tendo em vista tais objetivos, outros estudos fizeram-se necessários acerca das emissões atômicas e da técnica LIBS, tornando-os objetivos secundários, como:

- Estudo da estrutura eletrônica dos átomos e regras de seleção para transições entre os níveis de energia;
- Estudo da propagação de feixes gaussianos para encontrar a melhor montagem óptica que garantisse as condições de aquisição dos sinais LIBS;
- Investigação e identificação das linhas de emissão dos espectros LIBS;
- Estudo da formação e análise da evolução do plasma gerado nas amostras, através do cálculo da temperatura e densidade de elétrons;

- Desenvolvimento de algoritmos para análises estatísticas dos espectros adquiridos buscando otimizar a caracterização do plasma.

No capítulo seguinte, encontra-se a fundamentação teórica deste trabalho, onde trataremos da espectroscopia por emissão atômica e seu caso particular, de nosso interesse, a técnica LIBS. Nos capítulos 3 e 4 abordaremos respectivamente, o estudo da uniformidade do comprimido de Dorflex e o estudo do plasma gerado pela técnica e sua caracterização. O capítulo 5 traz as conclusões gerais, seguido pelo Apêndice A, onde se encontra um trabalho desenvolvido com a proposta de uma montagem experimental para realização de medidas LIBS.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.1 Espectroscopia por Emissão Atômica

A espectroscopia por emissão atômica (AES) trata da determinação da composição elementar de uma amostra, da sua estrutura e o meio ambiente dos átomos, através da análise das linhas de emissão de átomos livres (neutros ou íons).

Como cada espécie possui um espectro de emissão característico, a posição das linhas permite identificar cada elemento, enquanto que, se calibrada corretamente, a intensidade dos picos possibilita uma análise quantitativa.

Essas linhas possuem três principais propriedades que as caracterizam: comprimento de onda, intensidade e forma, as quais são dependentes da estrutura dos átomos e do meio ambiente onde estão inseridos. Dessa maneira, as linhas podem sofrer processos de alargamento e interferência em virtude do ambiente, o qual pode afetar os estados estacionários dos átomos que o compõem, devido à presença de campos elétricos e magnéticos provenientes da movimentação de elétrons e íons e das colisões elétron-átomo, íon-átomo e átomo-átomo (22).

Nas próximas subseções abordaremos de forma sucinta a estrutura eletrônica dos átomos, as regras de seleção que regem as transições que levam às linhas de emissão observadas e sua influência nas propriedades acima citadas.

2.1.1 Estrutura Eletrônica dos Átomos

As forças que mantêm os átomos unidos são de predominância eletrostática, resultantes da atração entre elétrons e o núcleo e da repulsão entre os elétrons atômicos.

A teoria da estrutura molecular trata do estudo dos estados estacionários dos átomos isolados. Contudo, só podemos dizê-los isolados em condições de baixas pressão e densidade de fótons, para que as interações átomo-átomo e fóton-átomo sejam fracas o suficiente e possam ser negligenciadas.

Uma vez isolado, para descrever o átomo são convenientes algumas aproximações: considerar o núcleo como uma carga pontual de massa infinita e sua velocidade pequena o bastante de tal forma que possa ser negligenciada. Desta forma as interações são interações coulombianas.

A equação de Schrödinger, responsável por descrever o átomo, é dada por

$$\hat{H}\psi = E\psi(\vec{r}, t) \quad (2.1)$$

onde: $\psi(\vec{r}, t)$ é a função de onda atômica e $\hat{H}$ é o operador Hamiltoniano que comporta as energias cinéticas dos elétrons, bem como as atrações entre elétrons-núcleo e as repulsões intereletrônicas.

A equação acima não possui soluções exatas para a maioria dos átomos, com exceção do átomo de Hidrogênio. A energia média do átomo no estado ψ é dada por

$$E = \frac{\int_V \psi^* \hat{H} \psi dV}{\int_V \psi^* \psi dV} \quad (2.2)$$

onde: ψ^* é o complexo conjugado da função de onda ψ e dV é o elemento de volume em três dimensões no espaço.

2.1.2 Átomo de Hidrogênio e Átomos de Muitos Elétrons

A solução exata da equação de Schrödinger resulta em uma função de onda ψ_{nlm} expressa em termos de três parâmetros, os chamados números quânticos. O número quântico

principal n traz informação acerca da energia média e do raio do átomo de hidrogênio no estado estacionário correspondente. O número quântico l determina o valor médio do momento angular, podendo variar de 0 a $(2n - 1)$ e m é a sua componente (projeção) ao longo de uma direção fixa, com valores que se estendem de $-l$ a l .

A função de onda $\psi_{nlm}(\vec{r}, t)$ representa um orbital atômico. Orbitais pertencentes a um dado valor de n constituem uma camada atômica, enquanto aqueles associados a um valor de l definem uma subcamada atômica. Além disso, orbitais que pertencem à mesma camada, possuem a mesma energia e são chamados degenerados.

Após a inclusão da relatividade especial na solução da equação de Schrödinger, foi possível não só determinar os três parâmetros anteriores, como também o número quântico de spin (s), relacionado ao momento magnético intrínseco do elétron, podendo assumir somente os valores $+1/2$ ou $-1/2$.

A separação entre os níveis de energia decresce à medida que o valor de n aumenta, como se pode notar por

$$E_n = \frac{-13,6 \text{ eV}}{n^2} \quad (2.3)$$

até o limite de ionização, onde o elétron é completamente removido, como ilustrado na figura 2.1.

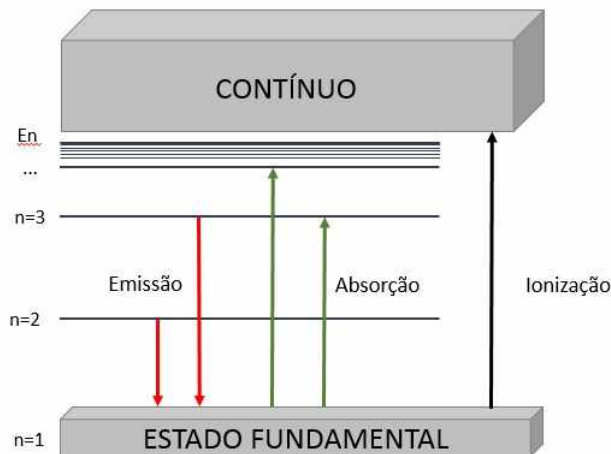


Figura 2.1: Níveis de energia atômicos e os processos de transição que podem ocorrer com os elétrons.
Fonte: Elaborada pela autora.

Transições ópticas entre estados discretos de energia só são possíveis dentro de certas condições (definidas pelas Regras de Seleção) e resultam em uma linha espectral, como será abordado na próxima seção.

Através do átomo de hidrogênio, podemos desenvolver a princípio, um modelo aproximado para quaisquer outros átomos neutros cujo número de elétrons seja $Z > 1$, designando esses elétrons aos orbitais do hidrogênio de forma a resultar na configuração eletrônica de menor potencial.

A capacidade de um orbital é governada pelo Princípio da Exclusão de Pauli (22, 23), no qual dois elétrons em um mesmo átomo não podem ter quatro números quânticos idênticos, de modo que em um orbital específico de n, l, m , seja possível acomodar apenas dois elétrons, um com $s = +1/2$ e outro com $s = -1/2$.

A ordem da designação dos elétrons nos orbitais é regida pela Lei de Hund (22), na qual para o caso de orbitais degenerados, a ocupação deve se limitar à configuração de energia potencial mínima (orbitais o mais afastados possível). Desta maneira, no preenchimento desses orbitais, somente é aceito um elétron antes de ocorrer a dupla ocupação, fato que permite maior separação entre os orbitais. Quando dois elétrons estão pareados em um orbital, encontram-se muito próximos e resultam em grande energia potencial repulsiva.

2.1.3 Regras de Seleção de Dipolo Elétrico Para Transições Ópticas

As transições entre níveis discretos nos átomos dão origem às linhas de emissão que nos permitem identificar em um espectro LIBS os elementos presentes na matriz estudada.

Supondo um campo elétrico oscilante, da forma

$$\vec{E}(t) = |\vec{E}_0| \text{Re}(e^{-i\omega t} \hat{e}_{rad}) \quad (2.4)$$

onde $|\vec{E}_0|$ é a amplitude do campo, ω é sua frequência e $\hat{e}_{rad}$ é o vetor unitário que indica a sua polarização.

Consideraremos as transições entre estados estacionários obtidos da solução da equação de Schrödinger quando o átomo interage com um campo elétrico dessa forma. Se ω é

próxima da frequência de ressonância do átomo, este campo irá levá-lo a uma superposição desses estados estacionários, induzindo um momento de dipolo elétrico.

O Hamiltoniano que descreve essa interação dependente do tempo é dado por

$$H' = e\vec{r} \cdot \vec{E}(t) \quad (2.5)$$

onde $e\vec{r}$ é o momento de dipolo elétrico.

Considerando que a amplitude do campo elétrico é uniforme por todo o átomo, isto é, $\lambda \gg a_0$, onde λ é o comprimento de onda associado à onda eletromagnética e a_0 é o raio de Bohr. A taxa de transições de um estado hipotético 1 para outro 2, estimulada pela interação com a radiação, pode ser representada por

$$Taxa \propto |e\vec{E}_0|^2 \left| \int \psi_2^*(\vec{r} \cdot \hat{e}_{rad}) \psi_1 d^3\vec{r} \right|^2 \equiv |e\vec{E}_0|^2 \times |\langle 2 | \vec{r} \cdot \hat{e}_{rad} | 1 \rangle|^2 \quad (2.6)$$

Os elementos da matriz de dipolo podem ser escritos como um produto das componentes radial e angular, definido por

$$\langle 2 | \vec{r} \cdot \hat{e}_{rad} | 1 \rangle = D_{12} I_{ang} \quad (2.7)$$

onde D_{12} é a integral radial, escrita como

$$D_{12} = \int_0^\infty R_{n_2, l_2}(r) r R_{n_1, l_1}(r) r^2 dr \quad (2.8)$$

e I_{ang} é a integral angular, representada por

$$I_{ang} = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi Y_{l_2, m_2}^*(\theta, \phi) \hat{r} \cdot \hat{e}_{rad} Y_{l_1, m_1}(\theta, \phi) \sin\theta d\theta d\phi \quad (2.9)$$

Um transição é dita permitida quando as integrais são diferentes de zero, o que em geral é uma condição respeitada para a integral radial. Contudo, as integrais angulares são zero com exceção de alguns critérios, conhecidos como regras de seleção.

As funções para θ e ϕ na integral angular podem ser reescritas em termos dos harmônicos esféricos e como consequência de sua ortogonalidade, temos a condição para o momento angular orbital

$$\Delta L = L_2 - L_1 = +1, -1 \quad (2.10)$$

responsável pela transição óptica. Deste modo, a transição de dipolo sempre troca a paridade do orbital.

Todavia, a componente de spin não é alterada pelo momento de dipolo, de modo que temos

$$\Delta S = S_2 - S_1 = 0 \quad (2.11)$$

Consequentemente, como $\vec{J} = \vec{L} + \vec{S}$, para o número quântico de momento angular total J , as dipolo permitidas são dadas por

$$\Delta J = J_2 - J_1 = 0, +1, -1 \quad (2.12)$$

2.2 Espectroscopia LIBS

Esta seção é dedicada ao estudo da LIBS, na qual serão apresentadas descrições sobre a técnica, suas vantagens e recomendações para análise das amostras com o objetivo de otimizá-la e minimizar efeitos causados pelas matrizes. Na sequência discutiremos sobre o plasma formado durante a análise e sua evolução temporal, que nos permite obter informações sobre a composição das amostras.

2.2.1 Descrição

Na técnica LIBS, o pulso laser de alta potência, ao deixar a cavidade, é focalizado na amostra através de um sistema óptico (geralmente com o uso de lentes focalizadoras), levando à produção da nuvem de plasma. A luz que provém da emissão do plasma é, então,

coletada por um segundo sistema óptico (lentes ou por cabos de fibra óptica) e levada a um dispositivo dispersor de frequências para sua detecção, o espectrômetro (24). Uma ilustração simplificada da técnica está representada na figura 2.2.

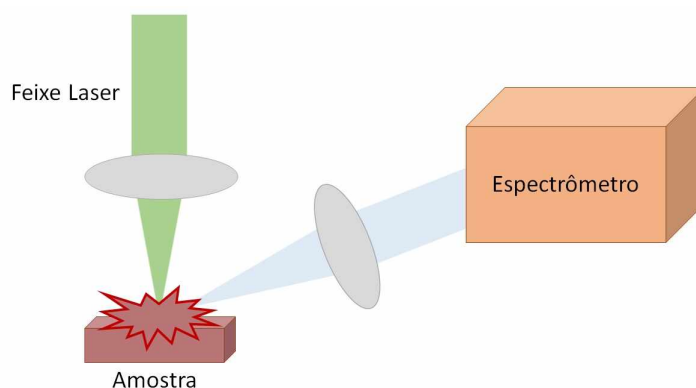


Figura 2.2: Ilustração simplificada da técnica LIBS.

Fonte: Elaborada pela autora.

Essa nuvem, por ser proveniente de uma fonte pulsada, evolui rapidamente no tempo e produz uma única medida LIBS. Desta maneira, usualmente são tomadas várias medidas para obter-se uma média, garantindo assim, maior precisão.

Obter o controle de parâmetros como o comprimento de onda e irradiância do laser, a morfologia da superfície da amostra, a quantidade de amostra vaporizada e ablacionada pelo laser e a habilidade do plasma resultante em absorver energia óptica, permitem uma análise quantitativa elementar do alvo e, através da sua otimização, bem como de outros fatores relacionados, possibilitam que as linhas de intensidade sejam proporcionais à concentração elementar (1, 22).

A LIBS possui algumas vantagens em relação às demais técnicas de AES. Dentre elas, o sistema requer pouca ou nenhuma preparação das amostras (por exemplo, processos de digestão mediante solventes), uma vez que o volume focal engloba tanto a ablação quanto a excitação. A maioria dos materiais podem ser vaporizados (onde incluem-se também os não-condutores) devido às altas irradiâncias entregues ao alvo. Soma-se ainda o fato de que a LIBS pode ser utilizada para análises *in situ*, o que representa uma impossibilidade para as demais técnicas por exigirem que a amostra seja levada até a fonte de excitação/vaporização ou ainda sofra algum tipo de preparação (24).

A técnica conta também com alta velocidade de aquisição de dados e processamento dos espectros, o que torna as medidas quase imediatas (da ordem de alguns segundos). Entretanto, várias medidas são tomadas por três fatores principais: devido à inomogeneidades da amostra (e então é feita uma média da composição da leitura); quando o revestimento de certa superfície não condiz com a representação do material fundamental da massa interna (e nesse caso um número maior de pulsos é capaz de ablacionar mais material do revestimento) e devido às variações “tiro-a-tiro” nas características do plasma, como por exemplo, em superfícies líquidas cujas variações devem-se aos distúrbios gerados pelas ondas de pressão (24).

Apesar das inúmeras vantagens da LIBS, alguns fatores devem ser levados em consideração no seu uso:

- **Homogeneidade da Amostra**

Devido ao fato da técnica ser de detecção pontual, as medidas tomadas de amostras não homogêneas podem comprometer a análise, ao passo que para amostras em que ocorre homogeneização, as inomogeneidades podem ser corrigidas.

No caso de líquidos e gases onde existe material dissolvido podemos, com uma boa aproximação, dizer que tais misturas são homogêneas e que um pequeno volume avaliado é capaz de fornecer informações sobre a composição fundamental da amostra.

Todavia, para sólidos faz-se necessário considerar o fator inomogeneidade. Os tipos mais comuns de inomogeneidades encontrados são: a não-uniformidade de volume e a composição não-representativa de uma superfície.

Nas não-uniformidades de volume há uma irregularidade de distribuição de material pela superfície do sólido (como em casos de rochas, por exemplo), cujos tamanhos são da ordem da área amostrada pelo pulso laser, o que compromete a pequena quantidade de material ablacionado na investigação. Para suprimir tal problema, um número de pulsos maior deve repetidamente incidir sobre diferentes áreas da amostra, de maneira que a análise provenha de uma média onde se podem ser desprezadas as inomogeneidades.

A composição não-representativa de uma superfície está relacionada, principalmente, aqueles materiais cujas camadas superficiais, ainda que altamente uniformes, não representam a composição do volume mais interno da amostra. Nesse caso, podem-se tomar várias medidas repetidas no mesmo local da amostra, de modo que o revestimento externo seja retirado, revelando a verdadeira composição do volume interno.

• **Efeitos de Matrizes**

Em LIBS os efeitos de matrizes podem ser mais evidentes que em outras técnicas, em decorrência dos processos de ablação e excitação das amostras. Esse efeitos surgem devido as propriedades físicas e a composição do material amostrado afetarem o sinal de um elemento de tal forma que, ao mudarmos a composição de uma matriz, por exemplo, o sinal deste elemento seja alterado mesmo que sua concentração não mude. Existem dois tipos de efeitos de matrizes: os físicos e os químicos.

Os efeitos físicos estão relacionados às propriedades físicas da matriz como condutividade térmica, calor específico, calor latente, entre outros, o quais podem afetar o fenômeno de ablação. Assim, essas mudanças na matriz podem influenciar a quantidade de material que é ablacionado.

Para restringir tais efeitos, é conveniente realizar uma calibração, onde é feita uma razão entre o elemento ablacionado e um elemento de referência (cuja concentração é conhecida e fixa na matriz). Deste modo, a razão permanece constante, mesmo que haja variações no sinal do elemento em questão.

Os efeitos químicos, por sua vez, ocorrem devido às variações nas características de emissão de um elemento em razão da presença de outro elemento. Eles são capazes de interferir na análise quantitativa e na calibração da técnica, só sendo possível minimizar suas ações se a concentração e seus efeitos sobre a amostra são conhecidos.

• **Geometria da Amostra**

A manutenção da geometria da amostra constante em LIBS é de grande importância para se alcançar melhores resultados. Mudanças na geometria podem acarretar

variações na distância amostra-lente (LTSD) que interferem na focalização do pulso, influenciando na massa ablacionada, na temperatura e densidade eletrônica do plasma e em último grau, no sinal emitido.

Existem duas maneiras principais para se diminuir tais interferências: o uso de lentes de longo comprimento focal, de tal modo que variações na LTSD não interfiram na focalização, e a correção através da calibração. Sistemas mais modernos contam com ajustes de foco automatizados para minimizarem tal efeito.

2.2.2 Plasmas

Os plasmas são provenientes de uma ruptura causada devido ao campo elétrico associado à onda luminosa. Trata-se de um estado da matéria caracterizado pela coexistência de átomos, íons, elétrons e radiação passíveis de interação entre si, trocas de energia e que possui neutralidade elétrica (24). Podemos caracterizá-lo, principalmente, quanto ao seu grau de ionização e à sua blindagem eletrostática. Plasmas fortemente ionizados são constituídos de uma população muito grande de espécies em diferentes graus de ionização, sendo alta a razão entre elas e os elétrons. Entretanto, plasmas fracamente ionizados possuem essa relação da ordem de 10% (25).

Quanto à blindagem em plasmas, refere-se à capacidade de suas forças internas neutralizarem qualquer perturbação de campos elétricos ocorrida em seu interior. Um parâmetro utilizado para mensurar a influência sentida no plasma é o comprimento de Debye (λ_D). Podemos obtê-lo a partir do potencial eletrostático na região do plasma, considerando que a densidade de elétrons é muito maior que a densidade de outras espécies, sendo dado por

$$\lambda_D = \left(\frac{\epsilon_0 k_B T}{2N_0 e^2} \right)^{1/2} \quad (2.13)$$

onde ϵ_0 é a permissividade elétrica do vácuo, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, N_0 é a densidade de partículas (átomos, elétrons e íons) e e é a carga elementar do elétron.

Para que o plasma seja formado, é necessário que primeiramente aconteça o fenô-

meno de *breakdown*. Quando um laser de alta irradiância é direcionado a uma amostra, esta absorve parte da radiação, elevando consideravelmente sua temperatura. A interação entre o campo elétrico do feixe e o material do alvo, além de elevar a temperatura de sua superfície, também é responsável pela produção de um par elétron-íon.

Este elétron livre, por sua vez, pode absorver energia do feixe e a reemitir ou ganhar energia cinética. No segundo caso, diante do campo elétrico do pulso, ele é acelerado e pode colidir com outro átomo, ionizando-o. Desse processo de colisão, conhecido como Bremsstrahlung inverso, resultam um íon e dois elétrons livres de energia menor em relação ao primeiro.

Os elétrons livres gerados podem continuar a absorver energia e induzir uma cascata de ionizações, com característica exponencial. Esse efeito, somado à absorção intrínseca dos elementos da amostra, leva a um aumento rápido da temperatura da superfície, provocando fusão e geralmente vaporização do material, que levarão aos processos de ablação e formação do plasma, retratados na figura 2.3.

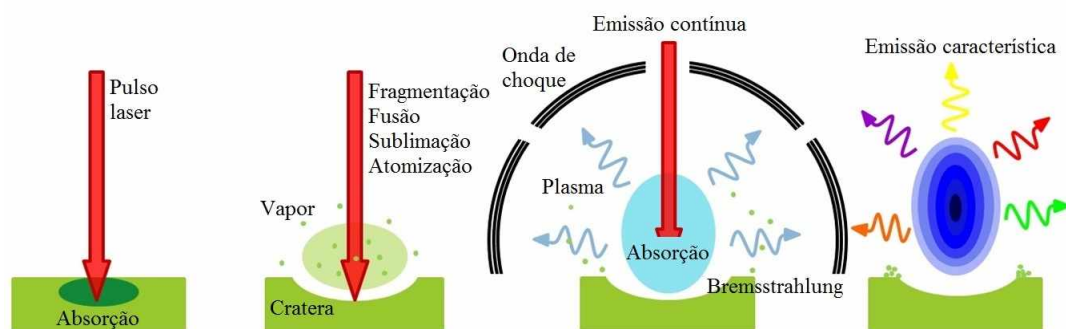


Figura 2.3: Processos que levam à formação do plasma e sua evolução temporal.
 Fonte: Adaptada de <<http://www1.uwindsor.ca/people/rehse/15/what-is-lbs>>.

Nos primeiros momentos da evolução do plasma, há uma forte componente contínua no espectro, devido à radiação de freamento (Bremsstrahlung) e aos processos de recombinação dos elétrons livres com os íons presentes no plasma. Esta componente pode interferir significativamente na análise dos espectros, pois quando a emissão é integrada no tempo, ela pode impedir a detecção de elementos cujas emissões são fracas por sua presença em menor quantidade ou apenas em traços no plasma. Ela comporta-se como uma radiação de corpo

negro (25), a qual tem sua radiância espectral representada pela Lei de Planck, dada por

$$L(\lambda, T) = \frac{2hc^2}{\lambda^5} \frac{1}{e^{\frac{hc}{\lambda k_b T}} - 1} [W \cdot sr^{-1} \cdot m^{-2}] \quad (2.14)$$

onde h é a constante de Planck, c é a velocidade da luz no vácuo, k_b é a constante de Boltzmann, T é a temperatura e λ é o comprimento de onda.

Devido a este fato, há que se garantir que as medidas em LIBS sejam tomadas em um intervalo de tempo no qual a componente espectral contínua tenha perdido grande parte de sua intensidade, mas as emissões atômicas ainda estejam presentes. A figura 2.4 retrata essa relação, onde t_d é o tempo entre a formação do plasma e a observação da luz, enquanto t_b é o período no qual a luz é detectada.

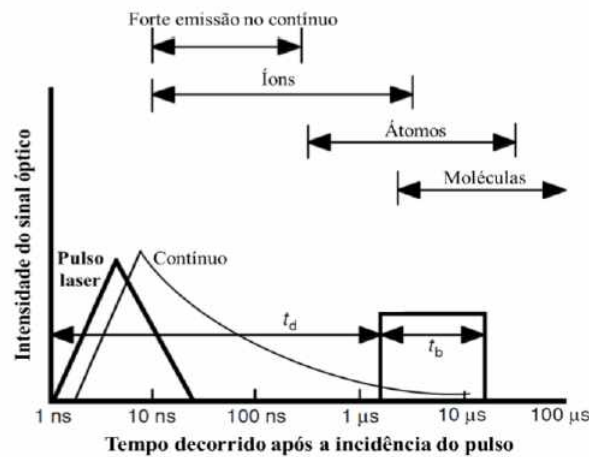


Figura 2.4: Evolução temporal do plasma na técnica LIBS.

Fonte: Adaptada de (25)

Conforme o plasma se expande e resfria, as taxas de emissão contínua diminuem em relação às taxas das linhas de emissão, tornando este tipo radiação menos influente no espectro LIBS, ao passo que as emissão características tornam-se pronunciadas (24, 26).

As linhas de emissão são provenientes de processos de relaxação, nos quais elétrons que se encontram em estados de energia mais alta retornam aos seus estados fundamentais ou de energia mais baixa, emitindo fótons de frequência bastante definida. Tais transições possuem probabilidades de ocorrerem dadas pelos coeficientes de Einstein, características de cada emissão e definem as linhas discretas apresentadas em espectros LIBS.

2.3 Caracterização do Plasma em LIBS

2.3.1 Definição de Equilíbrio Termodinâmico em Plasmas Induzidos por Laser

Um plasma é dito opticamente fino, quando as emissões dos átomos e íons em seu interior não sofrem significativa absorção ou espalhamento ao deixarem-no. Na formação do plasma induzido por laser, o processo de foto-excitação não é o único a contribuir de maneira significativa, e deste modo, outros processos secundários, como a excitação por colisões devem ser considerados (24). Para descrever o estado de um sistema composto por plasma, podemos fazê-lo através das energias cinética média (dos elétrons e partículas constituintes), de excitação, de radiação e de ionização das espécies que o compõem. Quando em equilíbrio termodinâmico, a energia cinética dos elétrons segue a distribuição de Maxwell, a energia de excitação a distribuição de Boltzmann, a de ionização segue a de Saha e a de radiação a distribuição de Planck. Dizer que o sistema está em equilíbrio é saber que todas essas distribuições são possíveis ao sistema e são caracterizadas pela mesma temperatura T .

Na prática, entretanto, o que se percebe é que podem ocorrer algumas distribuições e não outras. E para descrever agora este sistema, definimos o que chamamos de Equilíbrio Termodinâmico Local (LTE). Esta condição impõe que processos de colisão sejam mais importantes que os radiativos e desta maneira a energia radiativa em não-equilíbrio pode ser negligenciada no cálculo da temperatura de tal forma que ainda seja possível encontrar uma temperatura em comum para as distribuições de Maxwell, Boltzmann e Saha (24).

Podemos verificar a condição de LTE de plasmas em LIBS por meio do critério de Mc Whirter (24), o qual estabelece um limite inferior para a densidade de elétrons acima do qual é definido o LTE. Essa condição é representada por

$$n_e(cm^{-3}) > 1.6 \times 10^{12} T^{1/2} (\Delta E_{nm})^3 \quad (2.15)$$

onde T é a temperatura do plasma e ΔE_{nm} é a maior diferença de energia possível entre o estado excitado e o de energia mais baixa, considerando o elemento em um estado de

ionização específico.

Quando esta condição é satisfeita, podemos caracterizar o plasma através de uma única temperatura, a qual descreve a distribuição de espécies nos níveis de energia, a população dos estágios de ionização ou a energia cinética dos elétrons.

No plasma gerado por laser existem elementos químicos, dos quais desejamos determinar a concentração, e espécies em estágios diferentes de excitação do mesmo elemento, sendo as neutras e de primeira ionização aquelas presentes em grau significativo na sua constituição. Deste modo, para os cálculos posteriores consideraremos apenas estas, sendo fácil generalizar as relações para incluir estágios de ionização mais altos.

2.3.2 A Distribuição de Boltzmann

Quando a condição de LTE é satisfeita, a distribuição de Boltzmann é seguida para descrever a população dos níveis excitados para cada uma das espécies que compõem o plasma:

$$n_i^s = \frac{g_i}{U^s(T)} n^s e^{-\frac{E_i}{k_b T}} \quad (2.16)$$

onde n_i^s é a densidade de população do nível excitado i da espécie s , g_i é o peso estatístico, U^s é a função de partição interna da espécie à temperatura T , n^s é a densidade total de espécies s no plasma, E_i é a energia de excitação do nível e k_b é a constante de Boltzmann.

A função de partição é dada por

$$U^s(T) = \sum_i g_i e^{-\frac{E_i}{k_b T}} \quad (2.17)$$

Esta função, embora a princípio pareça estender-se ao infinito, é finita devido à blindagem das partículas carregadas no plasma, responsável por fazer com que o elétron seja atraído pelo núcleo até uma certa distância, conhecida como raio da esfera de Debye. Isto é equivalente à redução do potencial efetivo de ionização (E_{ion}) de cada espécie por um fator ΔE_{ion} .

2.3.3 A Distribuição de Saha

Analizando o caso de um elemento cujas espécies estão neutras ou sofreram apenas uma ionização, a população desse elemento em diferentes estágios de ionização é dada por

$$n_e \frac{n^{II}}{n^I} = \frac{(2\pi m_e kT)^{\frac{3}{2}}}{h^3} 2 \frac{U^{II}(T)}{U^I(T)} e^{-\frac{E_{ion}}{kT}} \quad (2.18)$$

onde n_e é a densidade eletrônica do plasma, n^{II} é a densidade atômica de espécies de 1ª ionização, n^I é a densidade de espécies atômicas neutras, m_e é a massa do elétron, E_{ion} é o potencial de ionização de espécies neutras no estado fundamental, $U^I(T)$ é a função de partição das espécies atômicas neutras à temperatura T e U^{II} é a função de partição das espécies atômicas de 1ª ionização à temperatura T.

2.3.4 Medida da Temperatura do Plasma

Para calcular a temperatura do plasma existem alguns métodos, como a razão intensidade linha-contínuo ou através do Boltzmann Plot. Este último método foi utilizado para sua determinação na realização deste trabalho.

Supondo o plasma opticamente fino e o sistema em LTE, assumimos que a população do nível superior i obedece à Distribuição de Boltzmann para a transição para o nível inferior j . Deste modo, a probabilidade de encontrar um estado com energia E_i é dada por

$$p_i = \frac{g_i}{\sum_i g_i e^{-\frac{E_i}{k_b T}}} e^{-\frac{E_i}{k_b T}} \quad (2.19)$$

onde g_i é o peso estatístico do nível superior e T é a temperatura do sistema. O denominador da expressão acima corresponde à função de partição interna para as espécies, dada pela Eq. (2.17).

A intensidade integrada da linha de emissão, que é o número de transições por unidade de volume por unidade de tempo, é dada por

$$I_{ij} = \left(\frac{1}{4\pi} \right) \frac{A_{ij} h c}{\lambda_{ij}} n^s F \quad (2.20)$$

onde $\frac{hc}{\lambda_{ij}}$ é a energia do fóton emitido, A_{ij} é a probabilidade de transição e F é o fator de eficiência de detecção.

Aplicando n_i^s , da Distribuição de Boltzmann, à Eq. (2.20), obtemos

$$I_{ij} = \frac{hc}{4\pi} F n^s \frac{A_{ij} g_i}{\lambda_{ij} U(T)} e^{-\frac{E_i}{k_b T}} \quad (2.21)$$

Considerando as intensidades emitidas de muitos níveis excitados e aplicando $\ln$ à Eq. (2.21), temos

$$\ln\left(\frac{I_{ij} \lambda_{ij}}{A_{ij} g_i}\right) = \ln\left(\frac{hc F n^s}{4\pi U(T)}\right) - \frac{E_i}{k_b T} \quad (2.22)$$

E a Eq. (2.21) nos permite, por meio de um série de linhas de diferentes estágios de excitação da espécie no mesmo estado de ionização, determinar a temperatura do plasma.

2.3.5 Medida da densidade eletrônica

O método de Saha-Boltzmann permite determinar a densidade eletrônica através da razão entre as intensidades de duas linhas que correspondem a diferentes estágios de ionização para o mesmo elemento.

A razão de população entre dois níveis excitados i e m para diferentes estágios de ionização do mesmo elemento é dada por

$$n_e \frac{n_i^{II}}{n_m^I} = \frac{2(2\pi m_e k_b T)^{3/2}}{h^3} \frac{g_i^{II}}{g_m^I} e^{\frac{(-E_{ion} + E_i^{II} - E_m^I)}{k_b T}} \quad (2.23)$$

para a qual devemos considerar a redução do potencial de ionização ΔE_{ion} .

Rearranjando a expressão acima e considerando a Eq. (2.16) para a população do nível i e a intensidade emitida na transição ij , obtemos a relação explícita para n_e :

$$n_e = \frac{2(2\pi m_e k_b T)^{3/2}}{h^3} \frac{I_{mn}^I A_{ij} g_i^{II}}{I_{ij}^{II} A_{mn} g_m^I} e^{\frac{(-E_{ion} + E_i^{II} - E_m^I)}{k_b T}} \quad (2.24)$$

Capítulo 3

Estudo da Uniformidade do Dorflex

Este capítulo trata do estudo dedicado à verificação da uniformidade do comprimido de Dorflex utilizando a espectroscopia LIBS. Nas seções seguintes faremos uma breve descrição da amostra, abordaremos o procedimento experimental e apresentaremos uma discussão sobre a identificação dos IFAs e excipientes, e sobre a uniformidade do tablete

3.1 A Amostra

O Dorflex é um fármaco de uso bastante comum pela população, com efeitos analgésicos e antitérmicos. Tais efeitos devem-se ao seu IFA: dipirona (metamizol, $C_{13}H_{16}N_{30}SNa$). A ação anticolinérgica desta droga, cujo efeito é o de relaxante muscular, acontece devido ao citrato de orfenadrina ($C_{18}H_{23}NO$), outro IFA. Para a produção deste fármaco, foram utilizados principalmente, como excipientes, o amidoglicolato de sódio, um agente desintegrante, e o estearato de magnésio, um lubrificante. A presença da cafeína anidra ($C_8H_{10}N_4O_2$) age como estimulante do sistema nervoso central.

3.2 Procedimento Experimental

Para a aquisição dos espectros utilizados na análise da uniformidade dos comprimidos, foi usada uma montagem de pulso único, composta por um laser Nd:YAG *Q-switched*

em 1064 nm, desenvolvido por Quantel (Brillant), com pulsos de 8 ns de largura temporal e 50 mJ de energia. O sistema de detecção óptica é formado por uma lente e fibra óptica multimodo para coletar o sinal gerado e conduzi-lo ao espectrômetro, com *delay time* (tempo entre excitação e detecção) de 1 μ s, como retratado na figura 3.1. Para a análise espectral foi utilizado um espectrômetro CCD com resolução de 0,2 nm (FWHM) em um intervalo de 188 a 770 nm.

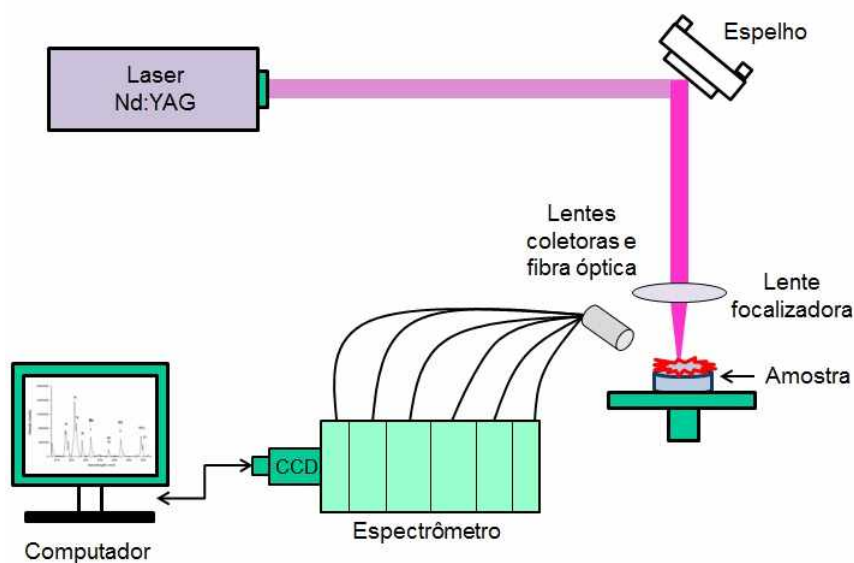


Figura 3.1: Representação da montagem experimental utilizada para efetuar a análise das amostras
Fonte: Elaborada pela autora.

Com os parâmetros já conhecidos, as amostras foram medidas em duplicata. Para isso, o feixe laser focalizado atingiu a amostra em uma região (ponto) de fração de milímetro de área (foco do laser). Foram escolhidas 16 regiões da amostra para o processo de medida. Estas regiões foram distribuídas em 4 grandes blocos (quadrantes), cada um contendo 4 regiões, como apresentado na figura 3.2. Os quadrantes são necessários para a análise da uniformidade dos IFAs.

Após obtidos os espectros LIBS de cada região, os IFAs e excipientes foram identificados com a ajuda do software MATLAB e com a consulta no banco de dados de linhas atômicas do NIST (National Institute of Standards and Technology), disponível em <https://physics.nist.gov/PhysRefData/ASD/lines_form.html>. Através da energia e da intensidade de cada linha, foi possível identificar a transição atômica e consequentemente os

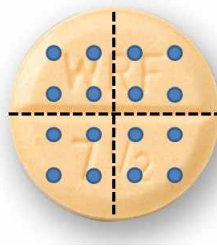


Figura 3.2: Representação das regiões escolhidas na amostra para o processo de medida
Fonte: Elaborada pela autora.

IFAs. Feita a identificação, foram comparados os espectros dos 4 blocos da amostra. Com o auxílio de ferramentas estatísticas, como o método do coeficiente de correlação (coeficiente de Pearson), foi possível obter uma correspondência entre os quadrantes, dois a dois, por meio da matriz de correlação.

3.3 Resultados- Apresentação e Discussão

Os sinais LIBS obtidos da amostra de Dorflex foram importados e analisados no software MATLAB. Para o estudo da uniformidade, foi obtido um espectro médio de cada um dos quatro quadrantes, os quais encontram-se representados na figura 3.3.

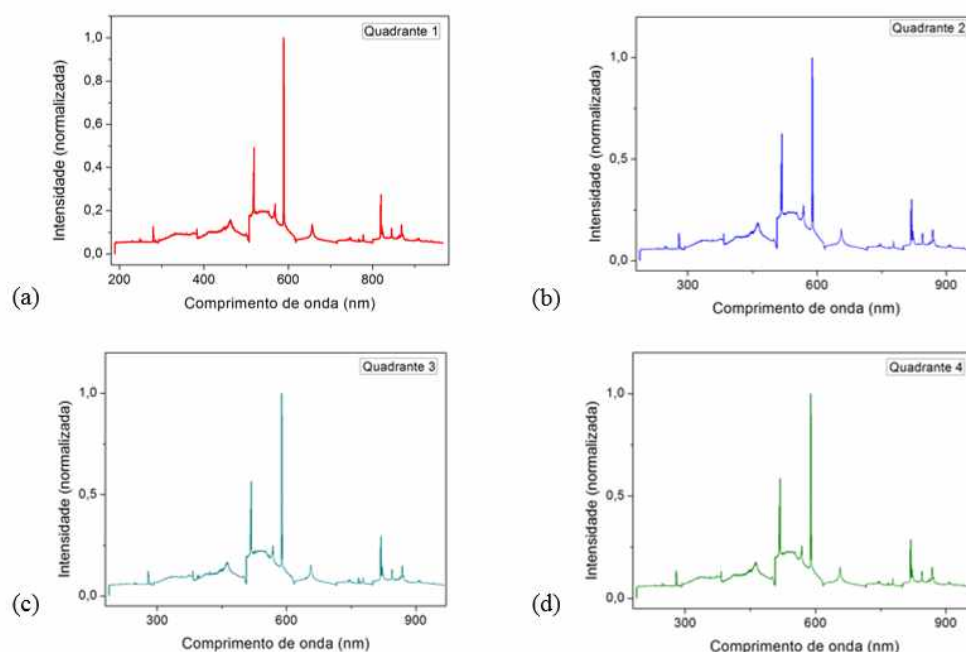


Figura 3.3: Espectros médios de: (a) Quadrante 1, (b) Quadrante 2, (c) Quadrante 3 e (4) Quadrante 4.

Fonte: Elaborada pela autora.

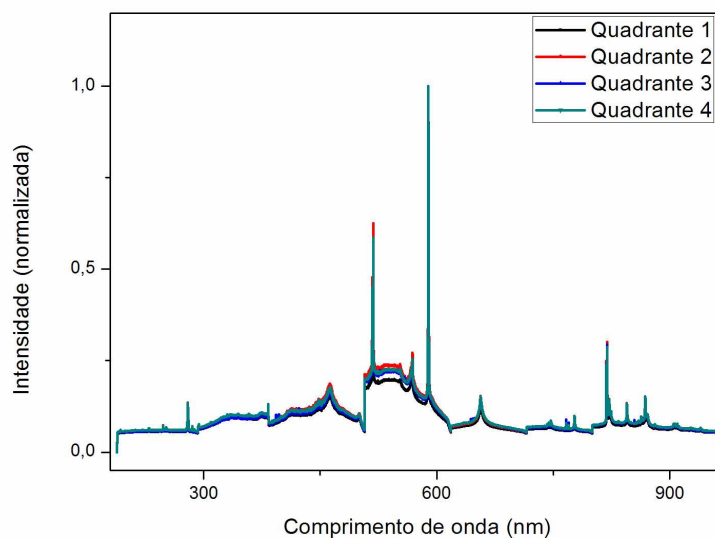


Figura 3.4: Representação da correlação entre os espectros médios dos quatro quadrantes do comprimento de Dorflex.

Fonte: Elaborada pela autora.

A figura 3.4 sugere que existe uma correlação entre esses espectros médios, e para verificá-la empregamos o método do coeficiente de correlação (coeficiente de Pearson). Para os quatro quadrantes, dois a dois, determinamos os coeficientes de correlação, r , de acordo com

$$r = \frac{cov(X, Y)}{\sqrt{var(X) \cdot var(Y)}} \quad (3.1)$$

Os quais nos permitiram obter uma matriz de correlação, apresentada na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Matriz de correlação entre quadrantes.

	Quadrante 1	Quadrante 2	Quadrante 3	Quadrante 4
Quadrante 1	1	0,996	0,997	0,998
Quadrante 2	0,996	1	0,998	0,999
Quadrante 3	0,997	0,998	1	0,999
Quadrante 4	0,998	0,999	0,999	1

Podemos constatar através da matriz de correlação, que os coeficientes dois a dois

são bastante semelhantes, não apresentando variações estatísticas significativas. Seus valores próximos de 1 indicam alta correlação dos quadrantes entre si.

Nossa outra proposta era identificar os IFAs e excipientes no comprimido. Para isso investigamos a presença das linhas de emissão dos elementos escolhidos como referência para esses compostos com o auxílio do banco de dados do NIST em todos os quadrantes.

No caso do IFAs, as linhas de emissão de C I foram escolhidas para representá-los. Como ilustrado nas figura 3.5, elas estão presentes em 193,042 nm e 247,917 nm. Para obtermos informação sobre o estearato de magnésio e sua distribuição pelo tablete, decidimos pela análise das linhas de emissão do Mg I na amostra, e, como representado no item (c) da figura 3.5, foram identificadas três linhas de emissão para esse elemento, a 516,742 nm, 517,315 nm e 518,394 nm. Na busca pelo desintegrante amidoglicolato de sódio, utilizamos as linhas de emissão do Na I, encontradas em 589,026 nm e 589,612 nm, apresentadas no item (d) da figura 3.5.

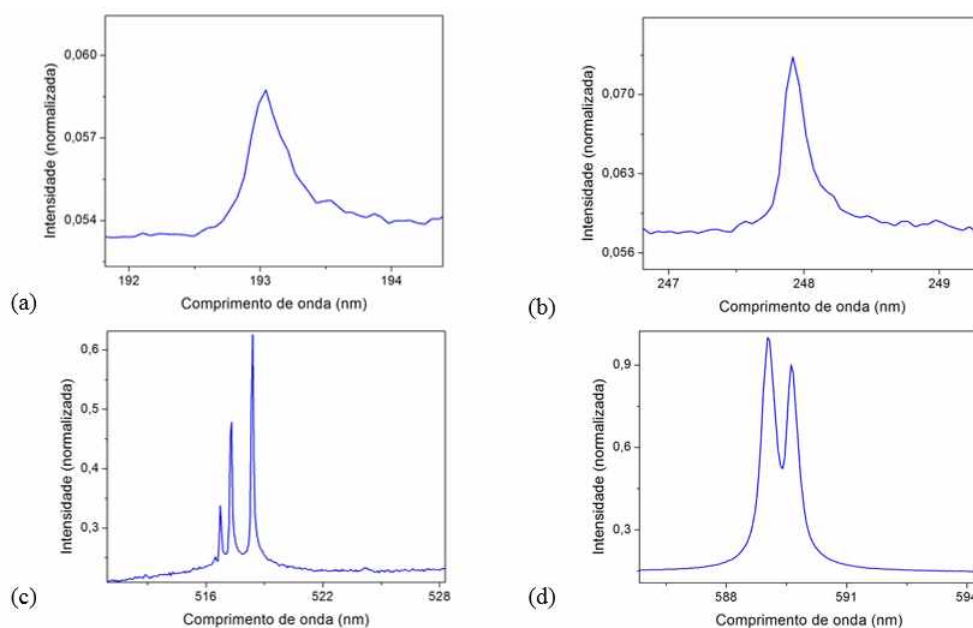


Figura 3.5: Linhas de emissão do C I em (a) 193,042 nm e (b) 247,917 nm. Em (c) estão as do Mg I e em (d) as duas associadas ao Na I.

Fonte: Elaborada pela autora.

A análise qualitativa dos espectros médios permitiu-nos atestar a validade do sistema LIBS na identificação dos componentes do Dorflex, mostrando-nos que tal técnica pode ser utilizada como recurso para investigação do IFA e da presença dos excipientes informados

pelo fabricante. Graças à alta correlação dos espectros dos quatro quadrantes e às linhas de emissão de elementos representativos dos IFAs e excipientes, verificamos que existe homogeneidade no comprimido. Desta maneira, a técnica LIBS permite uma investigação acurada e rápida dos componentes de um fármaco prensado ou mistura.

No próximo capítulo, abordaremos a segunda etapa deste trabalho, um estudo e caracterização do plasma através da determinação de sua temperatura e densidade de elétrons.

Capítulo 4

Estudo e Caracterização do Plasma

Este capítulo refere-se ao estudo do plasma gerado na técnica LIBS e sua caracterização. Nas seções seguintes apresentaremos o procedimento experimental, o tratamento dos espectros e os cálculos da temperatura e densidade eletrônica do plasma.

4.1 Procedimento Experimental

Os espectros LIBS foram adquiridos de acordo com a montagem experimental constituída de um laser Nd:YAG Q-switched em 1064 nm, com pulsos de 50 ns de largura temporal e com energia até 100 mJ. A detecção foi realizada através de fibra óptica, que conduziu o sinal para análise espectral em um espectrômetro CCD, cuja resolução é de 0,2 nm. Os parâmetros do feixe laser, a delimitação da região de amostragem nos comprimidos e o armazenamento dos sinais obtidos foram feitos através do *software* Axiom.

Antes que a aquisição dos dados tivesse início, houve um planejamento para encontrar a melhor relação entre fluência (mJ/cm^2) e *delay time*. Para tal procedimento, variamos o *delay* e dois parâmetros diretamente relacionados à fluência: energia do pulso e *spot* (diâmetro) do feixe. Os experimentos realizados com esse propósito encontram-se representados na Tabela 4.1. Através do planejamento encontramos a relação mais adequada para a matriz dos comprimidos afim de otimizar o sinal dos espectros, a qual segue descrita pelo experimento 2 na página seguinte.

Tabela 4.1: Planejamento para aquisição dos sinais LIBS dos comprimidos de Dorflex.

Experimento	Energia (mJ)	Spot (μm)	Delay Time (μs)
1	50	125	0,5
2	85	75	0,5
3	50	125	1,5
4	85	75	1,5
5	90	100	1
6	90	100	1
7	90	100	1

Após o planejamento, definimos a região do alvo no comprimido. Tratou-se de uma matriz 10x10, onde cada ponto receberia o equivalente a 11 pulsos laser, totalizando em cada amostra 1100 espectros LIBS, como mostra a figura 4.1. O motivo do grande volume de dados é melhorar a precisão da técnica, pois efeitos da composição da amostra e incertezas nos instrumentos podem comprometer análises posteriores se um volume pequeno de dados é coletado.

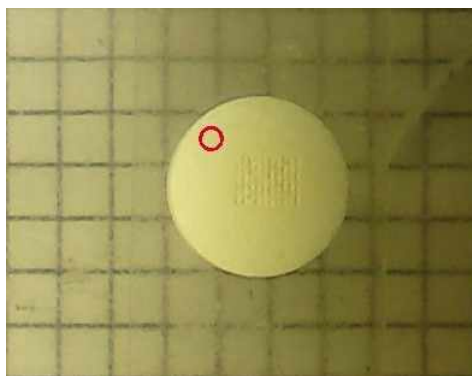


Figura 4.1: Matriz 10x10 de aquisição dos espectros LIBS na região central do comprimido de Dorflex.

Fonte: Elaborada pela autora.

Os espectros gerados em LIBS, como dito nas seções anteriores, apresentam inúmeros problemas que podem interferir na reprodutibilidade da técnica. No caso dos comprimidos, o cuidado tomado foi quanto à concavidade da amostra, responsável por causar problemas na focalização do laser. Foi de bastante importância o ajuste do foco e da posição da matriz

de maneira que houvesse mínima variação do primeiro no decorrer das medidas.

Os sinais foram fornecidos pelo software do equipamento em um arquivo .txt para posteriores análises. Os elementos de interesse para a caracterização do plasma foram identificados com a ajuda do software MATLAB e com a consulta no banco de dados de linhas atômicas do NIST.

4.2 Tratamento dos Espectros e Identificação das Linhas de Emissão

O arquivo .txt contendo os 1100 espectros LIBS adquiridos foi importado para o software MATLAB, afim de passar pelo tratamento e identificação das linhas de emissão. A variável criada tratava-se de uma matriz 12288x1100, contendo respectivamente, os comprimentos de onda e as intensidades correspondentes. Optamos por trabalhar com a matriz 10x10 gerada no comprimido e, desta maneira, dividimos a matriz inicial importada em uma célula contendo os 100 pontos, cada um constituído dos 11 pulsos. A opção por esta secção foi visualizar cada um dos pontos e identificar discrepâncias entre os espectros dos tiros em cada um deles e removê-las, diminuindo as incertezas nos cálculos das intensidades integradas dos picos que seriam utilizadas na caracterização do plasma. Posteriormente, com o auxílio da data-base do NIST, identificamos os elementos presentes na amostra com base nas linhas de emissão dos espectros.

Em cada um dos picos de interesse, a correção da linha de base foi feita localmente com o propósito de eliminar imprecisões geradas pelo processo de formação do plasma. Essa correção constituiu-se de uma interpolação dos pontos das regiões que delimitam cada pico com uma função linear ($y = ax + b$). A figura 4.2 mostra a correção para o pico de Fe II em 252, 862 nm. Esta reta foi gerada para cada um dos 1100 tiros de cada ponto e subtraída dos espectros originais na região do pico de interesse.

A partir de então, passamos a calcular as intensidades integradas de cada pico. Para isso, calculamos a área sob a curva do pico, fazendo a soma das intensidades ponto a ponto

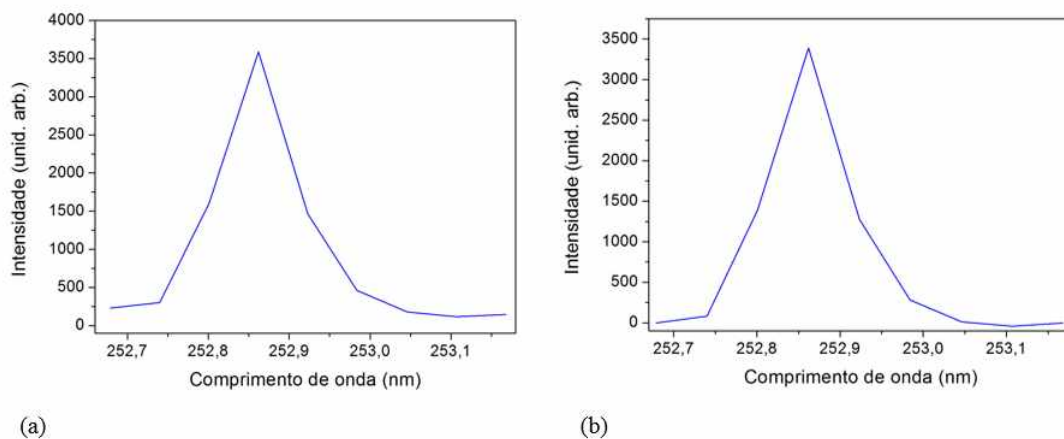


Figura 4.2: Pico de Fe II em 252,862 nm, (a): sem correção do offset e (b): com correção.
Fonte: Elaborada pela autora.

na região. Obtivemos uma área correspondente a cada um dos 11 pulsos em cada ponto da matriz, totalizando 1100 áreas.

Existem alguns processos que acarretam incertezas nas medidas LIBS e atrapalham a reprodutibilidade da técnica. Elas são provenientes, em geral, de fenômenos de auto-absorção, interferência entre linhas de emissão próximas, dos instrumentos de detecção, da focalização do laser, geometria da amostra ou ainda do próprio princípio da incerteza de Heisenberg. Somam-se a esses processos, aqueles estatísticos presentes na formação do plasma, como Bremsstrahlung e Bremsstrahlung inverso, recombinações, etc. Deste modo, nenhum espectro LIBS é exatamente igual ao outro e, em geral, a média de todos os espectros adquiridos pode apresentar grandes imprecisões devido à presença dessas medidas discrepantes.

Tendo em vista diminuir as incertezas, analisamos as áreas calculadas de cada ponto da matriz quanto à presença de medidas divergentes nos 11 pulsos de cada ponto da matriz. A identificação desses chamados *outliers* foi desenvolvida no software MATLAB aplicando-se o método estatístico IQR (*Interquartile Range*). Cada ponto da matriz constituiu um grupo de amostragem e através da função *quantile* foram calculados o primeiro e o terceiro quartil, Q1 e Q3, respectivamente. O IQR foi calculado por meio da equação (4.1),

$$IQR = Q3 - Q1 \quad (4.1)$$

Em seguida, determinamos para cada ponto da matriz os limites de Tukey, sendo o

inferior dado por

$$F1 = Q1 - 1.5 \cdot IQR \quad (4.2)$$

e o superior dado por,

$$F3 = Q3 + 1.5 \cdot IQR \quad (4.3)$$

Então foi possível aplicar o critério de Tukey, cujo princípio é retirar todas as medidas fora do intervalo delimitado pelos limites superior e inferior. Para tanto, desenvolvemos um algoritmo capaz de selecionar os índices referentes às medidas discrepantes com base nesse critério e retirá-las do conjunto inicial de 1100 espectros.

Após a remoção dos outliers, nos restaram 1047 espectros para calcularmos a área média por ponto e em seguida a área média sobre todos os pontos para o cálculo da temperatura e densidade de elétrons.

4.3 Cálculo da Temperatura do Plasma

As opções para calcular a temperatura do plasma nesse trabalho, foram as emissões de Fe II e Na I. As linhas selecionadas de Fe II encontram-se na Tabela 4.2, excluindo-se as demais em virtude de problemas de auto-absorção, visíveis em gráficos dos espectros.

Tabela 4.2: Linhas de emissão do Fe II escolhidas para o cálculo da temperatura do plasma e as energias referentes aos níveis superiores alcançados pelos elétrons.

λ (nm)	Energia (eV)
212,416	13,403
243,542	10,600
252,862	11,124
279,102	7,708
330,192	13,168

Suas respectivas intensidades integradas, calculadas como descrito na seção 4.2, foram utilizadas para confeccionar um gráfico de Boltzmann de $\ln \left(\frac{I_{ij}}{A_{ij}g_i} \right)$ em função de E_i , apresentado na figura 4.3.

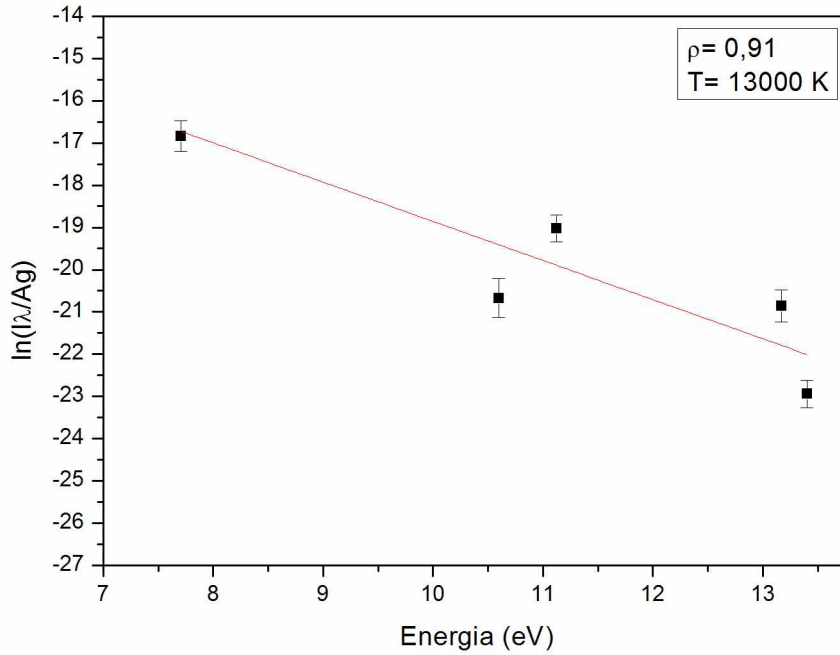


Figura 4.3: Gráfico de Boltzmann do $\ln \left(\frac{I_{ij}}{A_{ij}g_i} \right)$ em função de E_i para as linhas de Fe II.

Fonte: Elaborada pela autora.

A reta de ajuste apresentou coeficiente de correlação $\rho = 0,91$. Com base no modelo linear apresentado na Eq. (2.22), a temperatura encontrada para o plasma foi de $T = (13000 \pm 1000)$ K. O mesmo gráfico foi construído para as linhas de Na I, apresentadas na Tabela 4.3. A linha 568,737 nm foi removida do conjunto utilizado no cálculo por apresentar elevada auto-absorção.

O gráfico de Boltzmann para as linhas de Na I encontra-se representado na figura 4.4. O coeficiente de correlação desta curva de ajuste apresentou $\rho = 0,93$. Com base no modelo linear apresentado na Eq. (2.22), a temperatura encontrada para o plasma foi de $T = (13000 \pm 3000)$ K.

As temperaturas encontradas utilizando ambas as espécies apresentaram-se bastante

Tabela 4.3: Linhas de emissão do Na I escolhidas para o cálculo da temperatura do plasma e as energias referentes aos níveis superiores alcançados pelos elétrons.

λ (nm)	Energia (eV)
568,165	4,284
588,917	2,104
589,477	2,102
615,318	4,116
615,937	4,116

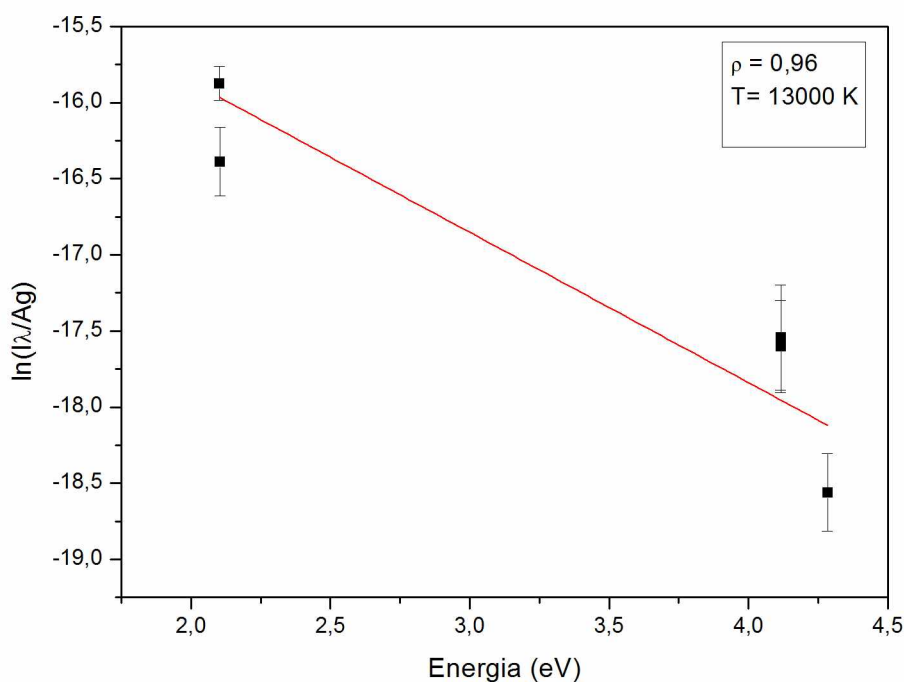


Figura 4.4: Gráfico de Boltzmann do $\ln\left(\frac{I_{ij}}{A_{ij}g_i}\right)$ em função de E_i para as linhas de Na I.

Fonte: Elaborada pela autora.

próximas tendo em vista seus erros, o que indica que o LTE foi alcançado na amostra. Tais erros provêm tanto explicitamente da incerteza do modelo utilizado, e nesse caso, através do erro do coeficiente angular da reta, quanto implicitamente de incertezas propagadas ao longo do cálculo do logaritmo natural. As últimas são principalmente geradas em virtude do

erro na determinação das áreas dos picos e da escolha das linhas de emissão utilizadas, as quais apresentam auto-absorção. Uma tentativa possível de minimizar tais imprecisões está no aperfeiçoamento do cálculo das intensidades, com a aplicação de métodos de correção e ajuste, que diminuam o ruído e as incertezas da formação do plasma, responsáveis pela modificação da forma das curvas.

4.4 Cálculo da Densidade Eletrônica do Plasma

O cálculo da densidade de elétrons do plasma foi desenvolvido utilizando a equação de Saha, dada pela Eq. (2.24). Foram escolhidas as combinações entre as linhas de Fe I: 293,684 nm, 393,288 nm, 396,793 nm e 422,544 nm e Fe II: 243,542 nm, 252,862 nm, 279,102 nm e 330,192 nm. Os parâmetros degenerescência e coeficiente de Einstein empregados foram obtidos da data-base do NIST, bem como a energia de ionização do Fe I, $E_{ion} = 7,902$ eV. A temperatura usada foi a obtida pelo gráfico de Boltzmann para as linhas de Fe II, $T = 13000$ K. Obtivemos no total, 16 valores para a densidade eletrônica (metade da combinação 2 a 2 dos 8 picos), aos quais foi aplicado o método estatístico IQR, já descrito na seção 4.2.

Após levarmos em consideração o critério dos limites de Tukey, foi possível obter uma densidade eletrônica média $n_e = 1,684 \times 10^{22} \text{ cm}^{-3}$ com desvio-padrão $\sigma = 2 \times 10^{21} \text{ cm}^{-3}$. Uma explicação para o alto valor encontrado da densidade de elétrons quando comparado à literatura (geralmente da ordem de $10^{17} - 10^{18}$) está no alto valor da temperatura encontrado (22). Isso é possível em virtude do curto *delay time* usado para o início da aquisição dos sinais. Na literatura encontramos temperaturas na faixa de $(1 - 2)10^4$ K para o *delay time* da mesma ordem (22, 24). Em períodos longos de espera para a aquisição ($2 - 4 \mu\text{s}$ de *delay*), o plasma já se resfriou, resultando em temperaturas da ordem de $(0,6 - 1)10^4$ K. Este tempo também é suficiente para que processos de recombinação ocorram, levando à diminuição da densidade eletrônica.

Como já foi mencionado na seção (2.3.1), o critério de Mc Whirter estabelece a condição mínima em que o plasma gerado por LIBS é considerado em LTE, de modo que a

temperatura calculada possa, com boa aproximação, ser utilizada para descrevê-lo. Neste caso, como a densidade eletrônica encontrada foi maior que o limite estabelecido, estamos no regime de LTE e podemos caracterizar o plasma por meio da temperatura determinada na seção anterior.

Capítulo 5

Conclusões

Este trabalho permitiu validar a técnica LIBS como método de análise e possibilitou aumentar os campos de emprego, estendo-os à investigação de fármacos. Desta maneira, podemos constatar sua versatilidade para estudo de diferentes matrizes. Notamos que, apesar da ampla aplicação, ela encontra-se sujeita a problemas como efeitos das matrizes escolhidas, geometria da amostra e instrumentação, os quais limitam ainda sua reprodutibilidade e acarretam imprecisões na caracterização do plasma gerado e em análises quantitativas dos elementos identificados.

Como primeiro estudo, comprimidos do analgésico Dorflex foram submetidos à espectroscopia LIBS com o objetivo de estudarmos a uniformidade de distribuição dos componentes em seu volume e identificarmos seus componentes: o IFA e os excipientes (lubrificante e desintegrante). Ela foi verificada através da presença das linhas de emissão correspondentes aos elementos representativos do IFA, do lubrificante e do desintegrante, sendo C I, Na I e Mg I, respectivamente. Um estudo estatístico entre os quatro quadrantes indicou alta correlação entre seus espectros dois a dois, com coeficientes de correlação próximos de 1. Isto nos permitiu validar a homogeneidade do comprimido e a técnica LIBS como mecanismo de análise qualitativa.

Nosso segundo estudo consistiu na caracterização física do plasma gerado. Determinamos a temperatura a partir dos gráficos de Boltzmann, com as linhas de Fe II e Na I, resultando em $T = 13000 \pm 1000$ K e $T = (13000 \pm 3000)$ K, respectivamente. A densidade

eletrônica foi calculada a partir da equação de Saha, sendo a média $n_e = 1,684 \times 10^{22} \text{ cm}^{-3}$ com desvio-padrão $\sigma = 2 \times 10^{21} \text{ cm}^{-3}$. Em virtude desta alta densidade de elétrons, foi possível atestar o LTE do plasma comparando-a ao critério de Mc Whirter.

Como perspectivas para trabalhos futuros, esperamos estudar e testar diferentes métodos e desenvolver algoritmos capazes de corrigir imprecisões que levam a grandes incertezas nos cálculos de intensidade, interferindo conseqüentemente no estudo das características do plasma e na análise quantitativa das amostras. No estudo da uniformidade, queremos empregar métodos quimiométricos, como a Análise do Componente Principal (PCA), afim de comprovar quantitativamente a uniformidade dos comprimidos.

Referências Bibliográficas

- 1 CREMERS, D. A.; RADZIEMSKI, L. J. History and fundamentals of LIBS. In: *LIBS Fundamentals and Applications*. [S.l.: s.n.], 2006. cap. 1, p. 1.
- 2 HADDAD, J. E.; CANIONI, L.; BOUSQUET, B. Spectrochimica Acta Part B Good practices in LIBS analysis : Review and advices. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, Elsevier B.V., v. 101, p. 171–182, 2014. ISSN 0584-8547. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sab.2014.08.039>>.
- 3 ST-ONGE, L. et al. Rapid analysis of liquid formulations containing sodium chloride using laser-induced breakdown spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 36, n. 2, p. 277–284, 2004. ISSN 07317085.
- 4 MANSOUR, S. A. Fast Quantitative Analysis of Pharmaceutical Products Using LIBS-Technique. *IUG Journal of Natural and Engineering Studies*, v. 23, n. 1, p. 15–25, 2015.
- 5 FORTES, F. J. et al. Laser-Induced Breakdown Spectroscopy. 2013.
- 6 ANZANO, J. et al. Rapid characterization of analgesic pills by laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS). *Medicinal Chemistry Research*, v. 18, n. 8, p. 656–664, 2009. ISSN 10542523.
- 7 BÉCHARD, S.; MOUGET, Y. LIBS for the analysis of pharmaceutical materials. In: *LIBS Fundamentals and Applications*. [S.l.: s.n.], 2006. cap. 8, p. 314.
- 8 Food and Drug Administration. Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products. n. November, 2010.
- 9 AGENCY, E. M. Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. v. 44, n. June, 2012.
- 10 HARMONISATION, I. C. on. Impurities In New Drug Products Q3B (R2). n. June, 2006.
- 11 BRASIL. *Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos*. [S.l.]: Órgão emissor- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), 2010.
- 12 ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). *Farmacopeia Brasileira*. v. 1, n. 5ª, 2010.

- 13 United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute. Counterfeiting: a global spread, a global threat. *Trends in Organized Crime*, v. 12, n. 1, p. 59–77, 2009.
- 14 LACHIVER, E. D. et al. Agglomeration tendency in dry pharmaceutical granular systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 64, n. 2, p. 193–199, 2006. ISSN 09396411.
- 15 OTTINO, J. M.; KHAKHAR, D. V. *Fundamental research in heaping, mixing, and segregation of granular materials: Challenges and perspectives*. 2001. 117–122 p.
- 16 CARTILIER, L. H.; MOËS, A. J. Effect of Drug Agglomerates Upon the Kinetics of Mixing of Low Dosage Cohesive Powder Mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 15, n. 12, p. 1911–1931, 1989. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/03639048909052510>>.
- 17 DUBEY, A. et al. Analysis of pharmaceutical tablet coating uniformity by laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS). *Journal of Pharmaceutical Innovation*, v. 6, n. 2, p. 77–87, 2011. ISSN 18725120.
- 18 KUMAR, A. et al. Talanta Laser-induced breakdown spectroscopy-based investigation and classification of pharmaceutical tablets using multivariate chemometric analysis. *Talanta*, Elsevier B.V., v. 87, p. 53–59, 2011. ISSN 0039-9140. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2011.09.040>>.
- 19 ARANTES DE CARVALHO, G. G. et al. Evaluation of laser induced breakdown spectrometry for the determination of macro and micronutrients in pharmaceutical tablets. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, v. 25, n. 6, p. 803, 2010. ISSN 0267-9477.
- 20 CONTRERAS, U. et al. Quantitative analysis of metformin in antidiabetic tablets by laser-induced breakdown spectroscopy. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, v. 8011, p. 80112Q–80112Q–10, 2011. ISSN 0277786X. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84858391993{\&}partnerID=40{\&}md5=4767d230c8968904f3a3e20120>>.
- 21 MOWERY, M. D. et al. Rapid at-line analysis of coating thickness and uniformity on tablets using laser induced breakdown spectroscopy. v. 28, p. 935–943, 2002.
- 22 THAKUR, S. N. Atomic Emission Spectroscopy. *Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*, p. 23–48, 2007.
- 23 FOOT, C. J. *Atomic Physics*. 2. ed. [S.l.]: Oxford University Press, 2005. 346 p.
- 24 MIZIOLEK, A. W.; PALLESCHI, V.; SCHECHTER, I. *LIBS Fundamentals and Applications*. [S.l.: s.n.], 2006. 640 p. ISBN 9780521852746.
- 25 FRANCO, M. A. d. M. *Efeitos de matriz nas propriedades do plasma LIBS para quantificação de carbono*. 126 p. Tese (Dissertação (Mestrado em Ciências)) — Universidade de São Paulo, 2017.
- 26 THAKUR, S. N.; SINGH, J. P. Fundamentals of Laser Induced Breakdown Spectroscopy. *Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*2, p. 3–20, 2007.

Apêndice A

No anexo a partir da página seguinte, encontra-se um trabalho enviado para publicação. Nele, propomos uma montagem experimental ("homemade" simples e barata) que permita realizarmos medidas LIBS. Para isso, utilizamos a óptica ondulatória no regime paraxial, bem como a descrição gaussiana do feixe laser.

CALCULATION OF AN OPTICAL SETUP FOR A LIBS SYSTEM

Thalena C. Zanetti and Jader S. Cabral

Instituto de Física, Universidade Feral de Uberlândia, P.O. Box 593, 38400-902, Uberlândia, MG, Brazil.

ABSTRACT

In this work we will represent the necessary calculation for the optical setup on a LIBS spectroscopic system, as well as the parameters for the beam characterization. On the realized simulation, the beam was deal with the wave optics theory and its propagation with the paraxial approximation. It was described as a beam of Gaussian intensity profile and its propagation was acquired through the ABCD's law. Our results have showed the necessary lens to hold a LIBS sign for different kinds of materials, depending on their bond cleavage . Also, we have showed a table with typical values of focus lens, used in LIBS setups, and its respective irradiance.

Key words: spectroscopy, LIBS, Gaussian beam.

1. Introduction

The LIBS (Laser Induced Breakdown Spectroscopy) system is widely used in several research fields for atomic analysis of many materials, including alloys, soils, fertilizers, grains, architectonic objects, semiconductors and medicines, among others. The works (1-3) illustrate this great applicability. A short period of time have passed since the first experiments, that came thereupon the laser creation in the 1960s, and the technic progress is still far away to stagnate. The fact of LIBS system owns a great potential as an analytical tool originated a kind interest by the scientific community in the last decades. As a result, the number of international publications related with the technic has grown. In 2011, a LIBS system was coupled to the Curiosity robot and then it was sent to Mars, showing its maturity and utility (4,5).

The LIBS technic is a type of atomic emission spectrometry that uses the plasma generation by high-power short pulses of a laser. The laser's pulse duration is typically of nanoseconds (ns), however there are experiments with lasers of picoseconds (ps) and femtoseconds (fs) (2,6-8). The high-power laser focusing in the sample ($\sim \text{GW}/\text{cm}^2$) causes ablation of a small portion of matter, in order of Nano grams, which generates a plasma plumb with a temperature over 50.000K. In this temperature, the material dissociates into ions and excite atoms, emitting a continuous spectrum of radiation, which is not useful to characterize materials. Due to the high velocity of plasma elements, occurs a supersonic and adiabatic expansion, cooling the plasma between 5.000K and 15.000K in approximately 1 to 2 μs , when it is possible to measure the atomic/ionic emission lines and identify the elements present in the sample. The requisite time between the ablation pulse and the radiation acquirement can vary in the range of 1 to 10 μs .

Owing the small amount of material which is wasting in the analysis (ng and fg), LIBS is considered a non-destructive technic for several applications, since with an average power density less than 1 W, the sample don't heat out of ablation region. Because of its nature, this technic enables in loco analysis, which deals out complex sample preparation processes, thus eliminating production of chemistry residues (9) or dry combustion products in DNA analysis (10). Other possibility is to use it in gaseous, liquid or solid samples, in conductor and non-conductor materials and also on that hardly dissolution (11).

In this work we present the calculation achieved for an optical LIBS system setup supposing the Gaussian profile of the laser beam. To do so, we applied the Maxwell's Equations resolution in cylindrical coordinates and the Gaussian beam propagation method in optical systems. Thereby, we have found the best optical setup which will allow us the suitable power density (Gw/cm^2) to reach the breakdown of different sample matrixes.

2. Gaussian beam and its propagation

From Maxwell's four equations, those describe wave light behavior, we found the wave equation for electric field $\vec{E}$, given by eq. (1):

$$\nabla^2 \vec{E} + k^2(\vec{r})\vec{E} = 0 \quad (1)$$

where $k = \mu\epsilon\omega^2$ is the wave vector, μ is the magnetic permeability of the medium, ϵ is the electric permittivity and ω is the wave frequency. For simply, we'll treat the case in which the medium is homogeneous and non-magnetic, i. e., the vector $\vec{k}$ is a constant.

Writing the laplacian operator in cylindrical coordinates and separating it into transverse portion to beam propagation (r, θ) and parallel to beam propagation (z), we achieved the wave equation resolution e we found the electric field expression (12,13).

As the wave intensity is proportional to the square of electric field magnitude, thus the light intensity $I(r, z)$, resultant from $\vec{E}$ wave equation, is given by eq. (2) and exhibits the Gaussian form, with maximum intensity $I_0 \left(\frac{w_0}{w(z)} \right)^2$ at radial coordinate $r = 0$.

$$I(r, z) = I_0 \left(\frac{w_0}{w(z)} \right)^2 e^{-2\frac{r^2}{w^2(z)}} \quad (2)$$

For $r = w(z)$, the beam intensity decreases $1/e^2$ from its maximum value and this distance is called beam ray. Then the parameter w_0 is called waist and its relation with $w(z)$ is given by eq. (3). Note that, in the origin of beam propagation $z = 0$, the ray reaches its minimum value w_0 .

$$w^2(z) = w_0^2 \left\{ 1 + \left(\frac{z}{z_0} \right)^2 \right\} \quad (3)$$

The parameter $z_0 = \frac{kw_0^2}{2} = \frac{\pi n w_0^2}{\lambda}$ is called Rayleigh's length and represents the beam focusing region, where $w_0 < w(z) < \sqrt{2}w_0$. For small z_0 , there is a short focalization and for great z_0 , there is a long focalization. Figure 1 illustrates the Gaussian profile of a laser beam.

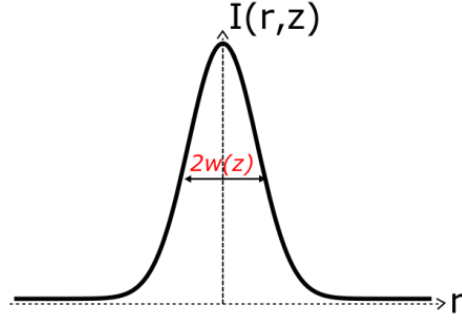


Figure 1: Perfil Gaussiano de intensidade um feixe de luz laser.

To find the beam ray $w(z)$, the waist w_0 and the curvature ray of the wavefront $R(z)$ as the beam propagates and interacts with the optical elements (mirrors and lens), we need to apply the ABCD's law, widely used in geometric optics and that, with the correct construction of parameters which describe the beam, can be utilized in the Gaussian wave (13). To do so, it is defined the parameter $q(z)$, given by eq. (4), which is a complex number. Note that its real part gives information about the beam wavefront $R(z)$ and its imaginary part depends on the beam ray $w(z)$.

$$\frac{1}{q(z)} = \frac{1}{R(z)} - \frac{i\lambda}{\pi n w^2(z)} \quad (4)$$

where n is the refraction index of the propagation medium and λ is the wavelength in the vacuum.

In accord with the matrix optics, each optical element can be represented by a unitary matrix 2×2 and its elements are called A, B, C and D in the form $\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$. When the beam strikes an optical element, the new parameter $q_2(z)$ is given by eq. (5) and thus it is possible to find a new beam ray $w(z)$ and the new wavefront $R(z)$.

$$q_2(z) = \frac{Aq(z) + B}{Cq(z) + D} \quad (5)$$

This way, in an optical system composed of various elements, we only need to apply this routine in each element or to calculate the total matrix of the optical system, given by the multiplication of individual matrixes, to characterize the Gaussian beam, i. e., to find its ray $w(z)$ and the ray of the wavefront $R(z)$.

3. Calculation for the optical LIBS system setup

To determine the best optical setup of a LIBS system, we have solved the following problem: Assuming the beam arrives collimated at the focusing lens of the LIBS system, which is the beam waist w_0 after the lens? Besides, we need to answer if the joined w_0 is enough to presents a power density (irradiance) able to cause the material ablation and to create the LIBS signal. Figure 2 illustrates the calculated situation.

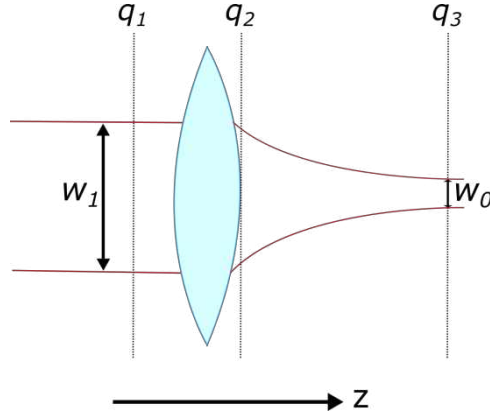


Figure 2: Optical setup of the LIBS assembly.

As the beam is collimated when strikes the lens, its wavefront ray $R_1 \rightarrow \infty$. Thus, by eq. (4), we have $\frac{1}{q_1} = -i \frac{\lambda}{n\pi w_1^2}$. Using ABCD's law, eq.(5), and a thin lens matrix that is $\mathcal{M}_{LENTE} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -1/f & 1 \end{pmatrix}$, we obtain that the parameter q_2 , immediately after the lens, satisfies the following relation: $\frac{1}{q_2} = \frac{-\frac{1}{f} + i \frac{\lambda}{n\pi w_1^2}}{\left(-\frac{1}{f}\right)^2 + \left(\frac{\lambda}{n\pi w_1^2}\right)^2}$, where f is the lens focusing distance.

After the lens, we apply the ABCD's law once more, eq. (5), for a translation with distance l , whose matrix is $\mathcal{M}_{TRANSL} = \begin{pmatrix} 1 & l \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$ and we obtain that the parameter q_3 satisfies the relation given by eq. (6).

$$\frac{1}{q_3} = \frac{(a^2+b^2)[l(a^2+b^2)-a-i b]}{[l(a^2+b^2)-a]^2+b^2} \quad (6)$$

where we introduce the parameters $a = \frac{1}{f}$, $b = \frac{\lambda}{n\pi w_1^2} = \frac{1}{z_{01}}$ to simplify the equation.

As Figure 2 shows, at q_3 plan the wavefront ray is $R_3 \rightarrow \infty$, therefore the real part of eq. (6) is null. This information takes us to find the translation distance l as a function of the lens focusing distance f and the Rayleigh's length z_{01} , eq. (7).

$$l = \frac{f}{1 + \left(\frac{f}{z_{01}}\right)^2} \quad (7)$$

Note that, if $z_{01} \gg f$, we have $l = f$, i. e., we are at geometric optics regime. Matching the imaginary part of eq. (6) with imaginary part of eq. (4), we have:

$$\frac{(a^2+b^2)b}{[l(a^2+b^2)-a]^2+b^2} = \frac{\lambda}{\pi m w_0^2} \quad (8)$$

Substituting the values of a and b in the equation above, we achieved the relation between the beam waist w_0 and its initial ray w_1 , given by eq. (9).

$$w_0 = \frac{f}{z_{01} \sqrt{1 + \left(\frac{f}{z_{01}}\right)^2}} \cdot w_1$$

Note that, if the Rayleigh's length z_{01} is larger than the lens focusing distance f , eq. (9) will assume the simple form $w_0 = \frac{f\lambda}{\pi w_1}$.

To represent a LIBS system, we use a pulsed Nd:YAG laser, with pulse width of 10 nanoseconds, in fundamental harmonics ($\lambda = 1064$ nm) and energy about 50 mJ per pulse. Figure 3 shows the variation of the lens focusing distance value and the calculation of light irradiance at w_0 , i. e., where the analyzed sample was placed. The irradiance calculation was achieved dividing the beam power $\left(\frac{50 \text{ mJ}}{10 \text{ ns}}\right)$ by the lighted area πw_0^2 in the sample.

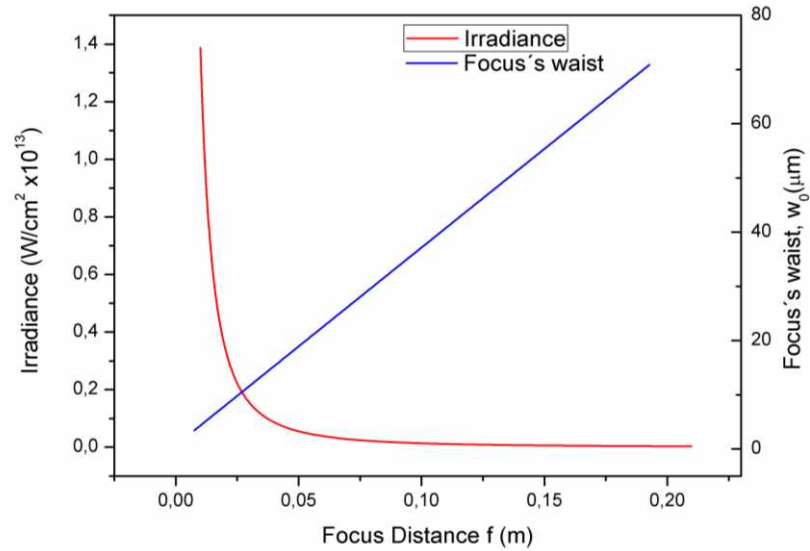


Figure 3: Irradiance and w_0 versus Focus Distance plot for a LIBS assembly. The w_1 utilized on simulation was 1mm, according to actual lasers Nd:YAG.

For sample matrixes utilized in LIBS spectroscopy, bond cleavage following material ablation happened in the range of 5 to 10 GW/cm². In this case, we can overcome this values with the initial use of a lens with focusing distance of to 20 cm. If in the experiment it was necessary a higher or lesser irradiance in the sample, we would change it easily according to the calculation realized and the Figure 3. In Table 1, we show the values of w_0 and irradiance for some f values usually used in LIBS assemblies.

Table 1. w_0 and Irradiance values for focus distances usually used in LIBS assemblies.

Focus Distance f (cm)	$w_0(\mu m)$	Irradiance (GW/cm ²)
5,0	16,9	$5,55 \times 10^2$
7,5	25,4	$2,46 \times 10^2$
10,0	33,8	$1,39 \times 10^2$
12,5	42,3	$8,90 \times 10^1$
15,0	50,7	$6,18 \times 10^1$
20,0	67,6	$3,48 \times 10^1$

4. Conclusion

Utilizing the Gaussian beam formalism to treat the laser used in Laser Induced Breakdown Spectroscopy (LIBS) and the ABCD's law to model its propagation in the optical system, it was possible to find the values of focusing distance more suitable for LIBS setup. The simulation was reliable enough to change the optical assembly in the laboratory without compromise its validity. With a lens of $f = 7,5$ cm we achieved an irradiance in the sample of approximately 246 GW/cm², which is enough to cause material ablation and consequently to obtain a LIBS signal.

The realized simulation in this work was necessary to know the beam parameters before and after it strikes the sample. Thus, the optical assembly of the LIBS system has all of its parameters known, that permits more agility and efficiency in the measurements and sample changes.

5. Bibliography

1 Fortes, F.J.; Moros, J.; Lucena, P.; Cabalín, L.M.; Laserna, J.J. Laser-induced breakdown spectroscopy. **Analytical chemistry**, v. 85, n. 2, p. 640–69, 2013.

2 Hahn, D.W.; Omenetto, N. Laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS), part II: review of instrumental and methodological approaches to material analysis and applications to different fields. **Applied spectroscopy**, v. 66, n. 4, p. 347–419, 2012.

3 Haddad, J. El; Canioni, L.; Bousquet, B. Good practices in LIBS analysis: Review and advices. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 101, p. 171–182, 2014.

4 Maurice, S.; Wiens, R.C.; Saccoccio, M.; Barraclough, B.; Gasnault, O.; Forni, O.; Mangold, N.; Baratoux, D.; Bender, S.; et al. The ChemCam Instrument Suite on the Mars Science Laboratory (MSL) Rover: Science Objectives and Mast Unit Description. **Space Science Reviews**, v. 170, n. 1-4, p. 95–166, 2012.

5 Wiens, R.C.; Maurice, S.; Barraclough, B.; Saccoccio, M.; Barkley, W.C.; Bell, J.F.; Bender, S.; Bernardin, J.; Blaney, D.; et al. The ChemCam Instrument Suite on the Mars Science Laboratory (MSL) Rover: Body Unit and Combined System Tests. **Space Science Reviews**, v. 170, n. 1-4, p. 167–227, 2012.

6 Haddad, J. El; Canioni, L.; Bousquet, B. Good practices in LIBS analysis: Review and advices. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 101, p. 171–182, 2014.

7 Hahn, D.; Omenetto, N. breakdown spectroscopy (LIBS), part I: review of basic diagnostics and plasma-particle interactions: still-challenging issues within the analytical plasma community. **Applied spectroscopy**, v. 64, n. 12, p. 335–66, 2010.

8 Miziolek, A.W.; Palleschi, V.; Schechter, I. **Laser Induced Breakdown Spectroscopy**. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

9 Assion, A.; Wollenhaupt, M.; Haag, L.; Mayorov, F.; Sarpe-Tudoran, C.; Winter, M.; Kutschera, U.; Baumert, T. Femtosecond laser-induced-breakdown spectrometry for Ca²⁺ analysis of biological samples with high spatial resolution. **Applied Physics B**, v. 77, n. 4, p. 391–397, 2003.

10 Costa, T.E.M.M. (2008). Detecção de transgênicos em alimentos utilizando a técnica multiplex-PCR.

11 Lazic, V.; Jovićević, S. Laser induced breakdown spectroscopy inside liquids: Processes and analytical aspects. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 101, p. 288–311, 2014.

12 Fowles, G.R. **Introduction to Modern Optics**. Dover Publications, 1975.

13 Yariv, A. **Quantum Electronics**. John Wiley & Sons, Inc., 1975.

