



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL**

YANN KALLEL FAUSTINO GURGEL

**CALIBRAÇÃO MULTIVARIADA PARA OBTENÇÃO DE PERFIL DE
DISSOLUÇÃO EM MEDICAMENTOS COM FÁRMACOS ASSOCIADOS,
UTILIZANDO ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA**

**CAMPINA GRANDE - PB
2018**

YANN KALLEL FAUSTINO GURGEL

**CALIBRAÇÃO MULTIVARIADA PARA OBTENÇÃO DE PERFIL DE
DISSOLUÇÃO EM MEDICAMENTOS COM FÁRMACOS ASSOCIADOS,
UTILIZANDO ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA**

Trabalho de Conclusão de Curso em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. José Germano Vêras Neto.

**CAMPINA GRANDE - PB
2018**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G978c Gurgel, Yann Kallel Faustino.
Calibração multivariada para obtenção de perfil de dissolução em medicamentos com fármacos associados, utilizando espectrometria no ultravioleta [manuscrito] / Yann Kallel Faustino Gurgel. - 2018.
52 p.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2018.
"Orientação : Prof. Dr. José Germano Vêras Neto. ,
Coordenação do Curso de Química Industrial - CCT."
1. Quílica - dissolução. 2. Associação de fármacos. 3. Calibração multivariada. 4. Analgésicos. 5. Análise comparativa. I. Título

21. ed. CDD 541.39

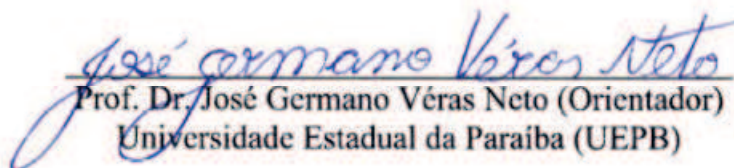
YANN KALLEL FAUSTINO GURGEL

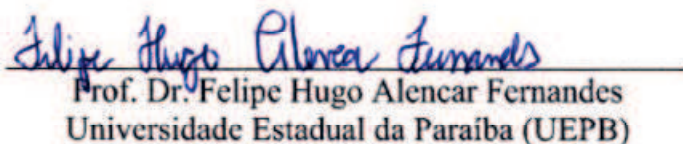
CALIBRAÇÃO MULTIVARIADA PARA OBTENÇÃO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO
EM MEDICAMENTOS COM FÁRMACOS ASSOCIADOS, UTILIZANDO
ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA

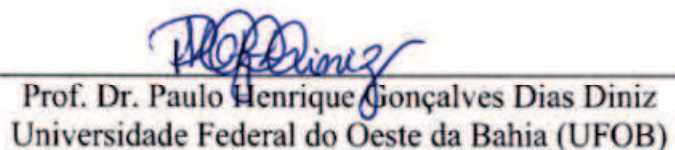
Trabalho de Conclusão de Curso em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Aprovada em: 09/10/2018.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. José Germano Vêras Neto (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dr. Paulo Henrique Gonçalves Dias Diniz
Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB)

Aos meus pais, pelo empenho, dedicação e
companheirismo, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Marcondes e a minha mãe Alessandra, por todo o esforço que fizeram para que eu realizasse esse sonho.

Ao meu orientador Germano, por todo conhecimento dividido nesses anos de pesquisa.

Aos meus colegas de laboratório, que me ajudaram diretamente ou indiretamente na produção dos trabalhos científicos, em especial Ellen, Juliana, Erivan Junior, Adriele, Rossana e Gizelly.

Aos meus amigos, que conheci na graduação, em especial Erivan Junior e Adriele.

Aos meus amigos da minha cidade natal, que sempre acreditaram na minha capacidade, em especial Adonias, Hiago, Felipe e Joklevson.

À minha namorada Renata, por me aturar nos períodos difíceis da graduação.

Aos funcionários da UEPB, pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

“Quem é de verdade sabe quem é de mentira.”
Chorão.

RESUMO

A liberação do(s) fármaco(s) da sua formulação farmacêutica sólida está relacionada com a solubilização no meio fisiológico. Baseando-se nesta questão, o estudo de matrizes de dissolução é considerado de grande importância. Entretanto, a presença de fármacos associados não é significativamente estudada, inclusive nas Farmacopeias americana, britânica e brasileira. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a equivalência farmacêutica de analgésicos com fármacos associados por meio de estudo de matrizes de dissolução utilizando espectrometria na região do ultravioleta acoplada a métodos de calibração multivariada de primeira e segunda ordem. As amostras dos analgésicos referência e similares para o estudo foram obtidas no comércio local da cidade de Campina Grande. Com os dados das análises comparativas dos gráficos de dissolução dos comprimidos, foram construídos modelos quimiométricos para calibração, multivariada de primeira ordem, Regressão por Mínimos Quadrados Parciais (PLS), e de segunda ordem, Análise de Fatores Paralelos (PARAFAC), os quais apresentaram um melhor comportamento sem pré-processamento. Em geral, os resultados obtidos nas calibrações foram satisfatórios uma vez que ao determinar os perfis de dissolução, apresentaram resultados precisos. Entretanto nos perfis dos medicamentos similares apresentaram altas liberações das concentrações dos fármacos analisados nos tempos pré - estabelecidos da dissolução. Tais liberações são explicadas pela presença dos excipientes (Corante amarelo crepúsculo e FDC nº 6), a pequena faixa espectral analisada (211 a 300nm) e na porcentagem dos insumos farmacêuticos na construção da matriz de mistura (± 10).

Palavras-chave: Dissolução. Associação de fármacos. Calibração multivariada. Analgésicos.

ABSTRACT

The release of drug its solid pharmaceutical formulation is related with the solubilization in physiological medium. Based on this issue, the study of matrices of dissolution is considered of great importance. However, the presence of drugs is not significantly studied, including the PHARMACOPOEIAS American, British and Brazilian. Thus, the objective of this work was to evaluate the pharmaceutical equivalence of analgesics with drugs through study of matrices of dissolution using mass spectrometry in the ultraviolet region coupled to methods of multivariate calibration of first and second order. Reference samples of analgesics and similar to the study were obtained from the local trade of the city of Campina Grande. With the data of the comparative analysis of the graphs of dissolution of the tablets, chemometric models were built for calibration, multivariate analysis of first order, regression by *Partial Least Squares* (PLS), and second order, *Parallel Factor Analysis* (PARAFAC), which showed a better behavior without pre-processing. The results obtained in calibrations were satisfactory once to determine the profiles of dissolution, presented accurate results. However in the profiles of similar drugs showed high releases of concentrations of the drugs analyzed in pre-established times of dissolution. Such releases are explained by the presence of the excipient (twilight and FDC yellow dye no. 6), the small spectral range analyzed (211 to 300nm) and the percentage Drug inputs in the construction of the matrix of mixture (± 10).

Key Words: Dissolution. Association Drug. Calibration of Second Order. Analgesics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura molecular da cafeína.....	15
Figura 2 – Estrutura molecular do Carisoprodol.	16
Figura 3 – Estrutura química do Diclofenaco sódico sódico.....	17
Figura 4 – Formula estrutural do paracetamol.	18
Figura 5 – Modelo de calibração, matriz X (n x m).	26
Figura 6 – Representação das dimensões das respostas instrumentais.....	27
Figura 7 – Representação gráfica do modelo PARAFAC. Decomposição de um arranjo de dados tridimensional em F tríades de vetores peso.	31
Figura 8 – Aparato pá e a cuba de dissolução.	34
Figura 9 – Espectros UV Bruto da matriz de mistura dos fármacos cafeína (vermelho) e paracetamol (preto).	36
Figura 10 – Espectros UV das amostras de comprimidos de referência (verde), similar 1 (preto) e similar 2 (vermelho).	36
Figura 11 – Gráfico do modelo de predição nos lotes de referência (Preto), similar 1 (Vermelhor) e similar 2 (Azul) para cafeína.	40
Figura 12 – Gráfico das amostras preditas para os lotes de referência (Preto), similar 1 (Vermelhor) e similar 2 (Azul) para paracetamol.	40
Figura 13 – Gráfico tridimensional das amostras padrões (A) e predito (B).	41
Figura 14 – Modelos preditivos para a determinação do perfil de dissolução da cafeína em medicamentos.....	43
Figura 15 – Modelos preditivos para a determinação do perfil de dissolução de paracetamol em medicamentos.	44

TABELAS

Tabela 1 - Constituintes do medicamento.	33
Tabela 2 - Utilizando como níveis reais a rotulagem dos insumos farmacêuticos estabelecidos pelos fabricantes nas concentrações de paracetamol, carisoprodol, diclofenaco sódico e cafeína.	35
Tabela 3 - Resultados dos modelos construídos para cafeína, diclofenaco sódico e paracetamol, utilizando espectroscopia UV e PLS 1.	38
Tabela 4 - Melhores lotes preditos em PLS 1 para Cafeína e Paracetamol.	39
Tabela 5 - Melhores lotes preditos em PARAFAC para os farmacos cafeína e paracetamol.	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3.1	ANALGÉSICOS	14
3.2	FÁRMACOS ASSOCIADOS	14
3.2.1	Cafeína, Carisoprodol, Diclofenaco Sódico e Paracetamol	14
3.2.1.1	Cafeína	15
3.2.1.2	Carisoprodol	16
3.2.1.3	Diclofenaco sódico	16
3.2.1.4	Paracetamol	17
3.3	DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS	18
3.3.1	Ensaio de dissolução	19
3.3.2	Perfis de dissolução	20
3.3.3	Aspectos que influenciam a dissolução de um medicamento	21
3.3.3.1	Polimorfismo	21
3.3.3.2	Solubilidade	21
3.3.3.3	Tamanho de partículas	22
3.3.3.4	Manipulação dos princípios ativos e excipientes	22
3.3.3.5	Meio de dissolução	22
3.3.3.6	Volume do meio de dissolução	23
3.3.3.7	Temperatura	23
3.3.3.8	Velocidade de agitação	23
3.4	ESPECTROMETRIA DA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA	23
3.5	QUIMIOMETRIA	24
3.5.1	Calibração Multivariada	26
3.5.1.1	Calibração multivariada de Primeira Ordem	27
3.5.1.1.1	<i>PLS</i>	27
3.5.1.2	Calibração de Segunda Ordem	30
3.5.1.2.1	<i>PARAFAC</i>	30
4	METODOLOGIA	33
4.1	INSTRUMENTAÇÃO	33
4.2	AQUISIÇÃO DAS AMOSTRAS E DOS PADRÕES	33
4.3	PERFIS DE DISSOLUÇÃO DOS FÁRMACOS EM ASSOCIAÇÃO	33
4.4	PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL	35
4.5	TRATAMENTO DOS DADOS	35
5	RESULTADOS	36
5.1	<i>PLS</i>	37
5.2	<i>PARAFAC</i>	41
5.3	PERFIS DE DISSOLUÇÃO	43
6	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A dissolução é um processo pelo qual o fármaco é liberado da sua forma farmacêutica e, se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução (porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo) é um teste físico em que o fármaco passa para uma solução a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formadas durante o teste (CHORILLI et al., 2010). Por esse motivo, os estudos de perfis de dissolução *in vitro* são utilizados para assegurar o desenvolvimento e a otimização das formulações, monitorar os processos de fabricações, minimizando o risco da falta de bioequivalência entre lotes, pesquisar e detectar influência de variáveis críticas no processo de produção, estabelecer o mecanismo e a cinética de liberação, realizar correlações *in vitro/in vivo* e estudos comparativos entre o desempenho e similaridade entre os lotes das mesmas ou diferentes marcas (KOHLENER et al., 2012).

Conforme o Guia para Realização de Estudo e Elaboração de Relatório de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução, a equivalência farmacêutica entre medicamentos faz referência à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica (ANVISA, 2004).

Os medicamentos em formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos e cápsulas, são os que apresentam maiores problemas relacionados ao processo de absorção do princípio ativo pelo organismo. Esta absorção depende da sua liberação a partir da forma farmacêutica, sua solubilização sob as condições fisiológicas e a permeabilidade através do trato gastrointestinal. Isto torna importante avaliar o impacto de fatores que interferem na dissolução dos fármacos dos medicamentos, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar como a dissolução ocorre em função ao tempo (CHORILLI et al., 2010).

Normalmente, os testes de dissolução são recomendados para apenas um fármaco no medicamento, exceção feita a muitos poucos indicados em farmacopeias brasileiras e americanas. No entanto, a presença de excipientes distintos e de outro (s) fármaco (s) no mesmo medicamento, pode impedir, retardar ou acelerar o processo de disponibilização ao organismo dos princípios ativos, podendo alterar o efeito do medicamento. Dessa forma, são necessários estudos que permitam avaliar a combinação de fármacos presentes no medicamento, além da inércia dos excipientes.

A quantidade de dados obtidos a partir de estudos de dissolução ou faixa de comprimentos de onda por tempo é consideravelmente grande utilizando a calibração uni

variada. No entanto, devido a maior quantidade de interferentes quando se utilizada mais de um fármaco na formulação farmacêutica, a calibração univariada perde sua eficiência ao calibrar. De modo a ser necessário o uso de métodos de calibração multivariada de primeira e segunda ordem como ferramentas quimiométricas para minimizar a interferência desses constituintes. São encontrados na literatura científica (NEVES, 2012) conclusões que indicam a exatidão e precisão da aplicação de Espectrometria na região do Ultravioleta e técnicas de calibração multivariada no controle de qualidade de medicamentos, principalmente para estudar ensaio de dissolução dos fármacos nos comprimidos.

Assim, neste trabalho pretende-se utilizar métodos de calibração multivariada de primeira (PLS) e segunda ordem (PARAFAC) para estudar os perfis de dissolução de analgésicos contendo fármacos associados de cafeína, diclofenaco sódico, carisoprodol e paracetamol, por meio da obtenção dos dados espectrais na espectrometria do Ultravioleta (UV).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a equivalência farmacêutica *in vitro* de analgésicos com fármacos associados de marcas distintas, utilizando espectrometria na região do ultravioleta acoplada com métodos de calibração multivariada de primeira e segunda ordem.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Construir modelo PLS (*Partial Least Squares Regression*) e PARAFAC (*Parallel Factor Analysis*) para obtenção de perfis de dissolução dos fármacos do medicamento analgésico;
- Verificar equivalência farmacêutica dos medicamentos selecionados entre referência e similares.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ANALGÉSICOS

Os medicamentos analgésicos têm como capacidade reduzir ou aliviar dores com diferentes intensidades. A sua finalidade é ocasionar uma diminuição ou interrupção da propagação da dor no sistema nervoso. Os analgésicos são divididos em subclasses, tais como os opiáceos e anti-inflamatórios-não-estereoides AINE's (ADVANCE CARE, 2017).

Os analgésicos opiáceos são quimicamente associados à morfina (substância derivada do ópio) na qual tem grande eficiência no controle da dor. No entanto utilizado em excesso, pode ocasionar em dependência, de modo a estimular a depressão respiratória grave, capaz de provocar o óbito do usuário (ADVANCE CARE, 2017).

Os anti-inflamatórios-não-estereóides (AINE's), é a classe de medicamentos mais utilizados para o alívio de dores leves e moderadas. Compõe essa classe o anti-inflamatório não esteroide mais consumido mundialmente (ácido acetilsalicílico), o paracetamol e o ibuprofeno. O consumo desses medicamentos em períodos longos, 7 a 10 dias, podem resultar em aumento da tensão arterial, agravamento dos quadros clínicos de doentes renais, diabéticos e cirrose hepática (ADVANCE CARE, 2017).

3.2 FÁRMACOS ASSOCIADOS

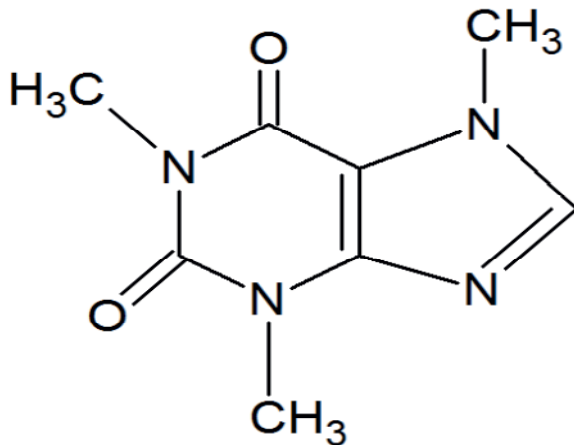
Inúmeros medicamentos, tais como os analgésicos, apresentam associação de fármacos. O uso das associações nos medicamentos tem como objetivo, a liberação de mais de um princípio ativo, facilitando o tratamento de doenças. No entanto, essas associações têm se tornado um motivo de preocupação, devido a adulteração nas doses fixas combinadas (DFC). No Brasil, os medicamentos analgésicos apresentam grande comercialização. Este trabalho buscou o medicamento com associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol (ANVISA, 2016).

3.2.1 Cafeína, Carisoprodol, Diclofenaco Sódico e Paracetamol

3.2.1.1 Cafeína

A cafeína tem como nome farmacológico 1, 3,7-trimetilxantina ou 3,7-dihidro-1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6 diona é caracterizada por ser um pó branco ou agulhas brancas brilhantes (ANVISA, 2010), inodora e com sabor amargo. A cafeína é solúvel em água, álcool e clorofórmio, e apresenta uma variação da solubilidade em função da temperatura. Por possuir um pH próximo da neutralidade (pH 6,9), os sais formados da cafeína não são estáveis e são facilmente hidrolisados através da água. A fórmula molecular da cafeína é $C_8H_{10}N_4O_2$ (Figura 1), e tem massa molar de 194,19 g/mol (GENNARO, 2004).

Figura 1 – Estrutura molecular da cafeína.



Fonte: ANVISA (2010).

Atualmente encontra-se cafeína em folhas de chá verde, no cacau, no guaraná, na erva-mate e em mais de 60 espécies de plantas (LOURENÇÃO, 2009; DERRY; DERRY; MOORE, 2014). No entanto, foi isolada pela primeira vez em 1820, sua fórmula estrutural correta só foi estabelecida nos anos 90 do século XIX. Apenas em 1981 os efeitos farmacológicos da cafeína e de seus análogos foram reconhecidos, nos quais relaciona o bloqueio dos receptores centrais, adenosina A_{2B} e A_{2A} , para ativar suas propriedades estimulantes (DALY, 2007; TAVARES, 2012). De modo geral, o consumo de cafeína pode influenciar as atividades indutoras do sono e depressoras do comportamento do receptor da adenosina, aumentando o estado de atenção, redução do cansaço, e melhoramento do desempenho mental (DALE, 2010; RANG et al., 2012; COSTA, 2015). No entanto, a cafeína apresenta interações com diversos medicamentos, apresentando dissimilaridade no uso agudo

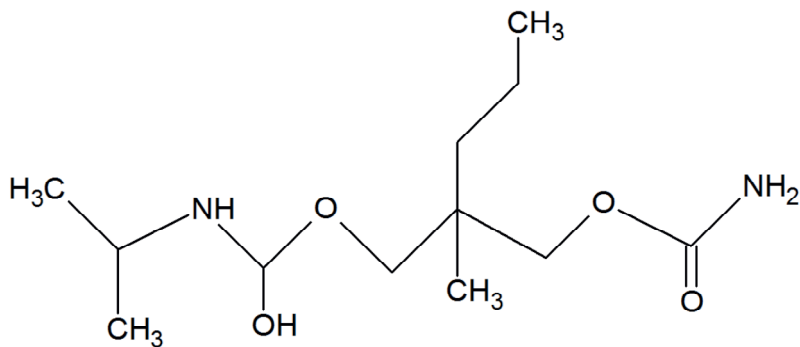
em relação ao uso crônico, resultando em dependência e síndrome de abstinência (TAVARES, 2012).

A cafeína tem uma absorção rápida pelo intestino com um tempo de meia-vida de aproximadamente 6 horas (DALE, 2010), obtendo efeitos em todos os sistemas biológicos, tais como sistema nervoso central, cardiovascular, gastrointestinal, musculatura esquelética, muscular e renal.

3.2.1.2 Carisoprodol

O Carisoprodol também conhecido como (RS)-2-[(aminocarbonil) oximetil]-2-metilpentil isopropilcarbamato (Figura 2), é um relaxante muscular. Está contido na classe dos analgésicos e tem sua comercialização sem prescrição médica. No entanto, os pacientes correm riscos de dependência, toxicidade e abstinência, que estão associados ao seu metabólito ativo meprobamato (ACHARYA; VASI; SUARES, 2016; SILVA, 2018).

Figura 2 – Estrutura molecular do Carisoprodol.



Fonte: Acharya; Vasi; Suares (2016).

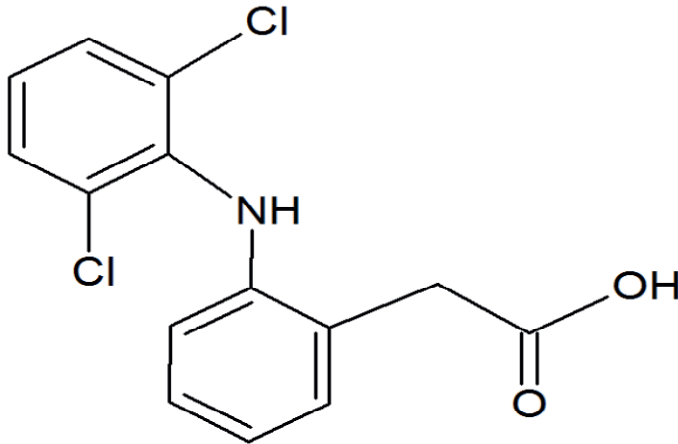
O fármaco tem como ação o alívio do espasmo muscular agudo, de modo a reduzir os reflexos polissinápticos e tratar o desconforto decorrido do músculo esquelético. Em altas doses pode haver inibição dos reflexos monossinápticos (ANVISA, 2000; ALVES, 2018).

3.2.1.3 Diclofenaco sódico

O Diclofenaco sódico conhecido por 2- [2 - [(2,6-diclorofenil) amino] fenil] acetato pode ser um cristalino branco ou amarelo moderado, higroscópico com ponto de fusão entre 295 e 300°, instável em meio ácido, possui fórmula estrutural (Figura 3) e massa molecular de 318,13g/mol e tem seu uso limitado devido a sua alta incidência de efeitos indesejáveis

sobre o trato gastrointestinal (PREVITAL, 2014). Sua principal finalidade como analgésico é atuar na redução da dor e inflamação, em condições médicas, como artrite reumatóide, espondilite anquilosante e osteoartrite (MOURÃO et al., 2010; MONZON et al., 2014).

Figura 3 – Estrutura química do Diclofenaco sódico sódico.



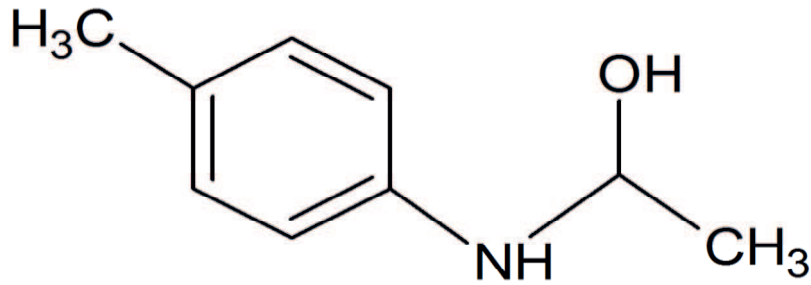
Fonte: Monzon et al., 2014.

O Diclofenaco sódico foi desenvolvido na década de 60, com o objetivo de obter um anti-inflamatório que não tivesse esteroides, que apresentasse elevada atividade e grande tolerância. A determinação do fármaco se dá a partir de testes, usando a espectrometria do ultravioleta na faixa de 200 a 350 nm, e na cromatografia em camadas delgadas (PREVITAL, 2014).

3.2.1.4 Paracetamol

O paracetamol, conhecido como acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol), é caracterizado por ser um pó cristalino inodoro, moderadamente solúvel em água a 25°C (1 g/70 mL), solúvel em água fervente e no hidróxido de sódio 1 mol/L, facilmente solúvel em etanol, insolúvel em clorofórmio e éter etílico (ANVISA, 2010; SILVA, 2011; COSTA, 2015) e em soluções aquosas com pH 5 a 7, apresentam grande estabilidade. A fórmula molecular do paracetamol é $C_8H_9NO_2$ (Figura 4), com peso molecular, 151,16 g/mol (LOURENÇÃO, 2009).

Figura 4 – Formula estrutural do paracetamol.



Fonte: Anvisa (2010).

O paracetamol foi inserido na prática clínica no final do século XIX e, conseqüentemente teve a sua utilização, exaustivamente, a partir 1949 em uma grande produção de medicamentos (LOURENÇÃO, 2009). Desde 1949 o paracetamol tornou-se o medicamento de venda livre mais utilizado para tratamento de dores de menor intensidade (RANG et al., 2012).

Presentes no paracetamol, a fenacetina e acetanilida, possuem as propriedades analgésico e antitérmico que apresentam ação de reduzir a quantidade de prostaglandina, no qual ajuda a evitar dores de cabeça, corporal e na redução da febre de origem bacteriana ou viral. No entanto, apesar de ser extensamente utilizado, o paracetamol é hepatotóxico quando consumido em excesso dá origem a metemoglobina, uma hemoglobina incapaz de transportar oxigênio, devido à formação de um precursor da anilina e provocando hemorragia digestiva, vômito e náuseas (LOURENÇÃO, 2009; RANG et al., 2012). As doses tóxicas que causam a hepatotoxicidade fatal são 10 e 15 g (RANG et al., 2012), no qual o recomendável para o uso são de 4 gramas por dia (BRASIL, 2002; TROJANOWICZ, 2009).

De maneira geral, o fármaco apresenta uma rápida absorção através do trato gastrointestinal, após a sua administração por via oral. A dissolução completa do fármaco é obtida entre 30 a 60 minutos após ingeri-lo (COSTA, 2015).

3.3 DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS

Para que haja a absorção do fármaco, é necessário que este saia da formulação farmacêutica e se solubilize nos meios fisiológicos, de modo a estar disponível para ser introduzido nas membranas biológicas, fenômeno designado de dissolução. A dissolução é uma relevante ferramenta para a prescrição de equivalência farmacêutica, na qual permite explicar o perfil de liberação de um fármaco, através da análise em tempos pré-estabelecidos

(KASSAYE; GENET, 2013; RODRIGUES et al., 2006; SANTOS et al., 2009; COSTA, 2015).

É extremamente importante fazer ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas, visto que validam a qualidade lote a lote dos princípios ativos, estimulando o desenvolvimento de novos medicamentos (BONFILIO et al., 2012).

Os primeiros estudos de dissolução surgiram em 1897, a partir das pesquisas feitas por Noyes e Whitney, que concluíram que há uma proporcionalidade, devido à lei de difusão, entre a velocidade de solubilização e a concentração da solução. Baseados nessas considerações, Noyes e Whitney foram capazes de desenvolver uma equação matemática que relaciona a taxa de dissolução com gradiente da solubilidade do sólido. Atualmente essa equação é uma fórmula básica útil para o tratamento matemático do processo de dissolução. (GENNARO, 2004; MARCOLONGO, 2003; COSTA, 2015).

Fundamentado no trabalho original dos pesquisadores Noyes e Whitney, as pesquisas centralizaram nos processos físico-químicos da dissolução e aplicações às substâncias químicas. Quase um século depois, surgiu-se o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que se baseia na classificação dos fármacos a partir da determinação dos parâmetros de solubilidade e permeabilidade (AMIDON et al., 1995). Atualmente o SCB é o sistema utilizado pelas agências farmacêuticas. .

O SCB determinou três fatores importantes para a classificação dos fármacos, são elas: dissolução, solubilidade e permeabilidade no trato gastrointestinal. A finalidade do SCB foi propor uma ferramenta que regularizasse os estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, limitando os testes de voluntários saudáveis, aumentando os estudos de novos fármacos e desenvolvimento de novas metodologias de absorção (LENNERNÄS, 2005).

3.3.1 Ensaio de dissolução

Os testes de dissolução auxiliam em várias etapas da produção de medicamentos, tais como no desenvolvimento de novas formulações, nas análises sobre a causa da mudança do processo de formulação e produção, nas diferenças das equivalências farmacêuticas causadas através dos fabricantes, no controle de qualidade lote a lote e na análise da taxa de liberação de um ou mais fármacos (RODRIGUES et al., 2006; MAGGIO et al., 2013; COSTA, 2015).

Os ensaios de dissolução apresentam algumas informações a respeito de alterações nas propriedades físico-químicas do fármaco (modificação da taxa de liberação do

medicamento), capaz de separar os medicamentos que foram produzidos a partir de diferentes processos de formulação durante o seu próprio desenvolvimento. Além disso, após o tratamento dos dados obtidos nos ensaios, podemos ter uma correlação entre os estudos *in vitro- in vivo*, revelando as taxas de absorção e de liberação do fármaco no organismo humano (CHAN; PEARSON; REBELO-CAMERAO, 2004).

Para cada ensaio de dissolução há duas etapas, a primeira será a preparação da amostra, de modo a incluir todo o processo de dissolução, e a segunda será a coleta da amostra em análise na dissolução.

Determinando-se os perfis de dissolução (Liberação do fármaco em relação ao tempo) pode-se analisar e comparar à cinética e eficiência da dissolução dos medicamentos estudados (STORPIRTIS, 1998; MARCOLONGO, 2003; SERRA, 2007).

3.3.2 Perfis de dissolução

O estudo de dissolução tem como objetivo a obtenção dos perfis de dissolução, de modo a serem úteis em vários melhoramentos na indústria farmacêutica, explicados no tópico anterior. No entanto, a grande dificuldade está na determinação e comparação entre as formulações, nas quais o grau de similaridade entre elas é próximo, gerando uma necessidade em adquirir o máximo de perfis possíveis para encontrar a melhor conclusão a respeito da similaridade entre as formulações.

De modo geral, para determinar o percentual de um fármaco dissolvido é necessário utilizar uma técnica, como a espectrometria da região do ultravioleta, em que a partir da determinação da absorbância na faixa de comprimentos de ondas estudado, relacionando com os tempos das coletas feita na dissolução.

Para comparação entre os perfis de dissolução os fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) são considerados de fácil aplicação. Órgãos reguladores nacionais, como o *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), caracterizam como teste padrão para comparação de perfis de dissolução dos medicamentos (COSTA, 2015).

f_1 é calculado pela equação 1:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \quad (1)$$

Em que o **Rt** é o percentual do fármaco dissolvido do produto de referência no tempo t, **Tt** é o percentual do fármaco dissolvido do produto teste no tempo t e **n** é o número de coletas.

Para o *f2*, é calculada pela equação 2:

$$f2 = 50 \log \{ [1 + 1/n \sum_{t=1}^n Wt(Rt - Tt)^2]^{-0,5} * 100 \} \quad (2)$$

onde **n** é o número de coletas, **Rt** é o percentual do fármaco dissolvido do produto no tempo t, **Tt** é o percentual do fármaco dissolvido do produto teste no tempo t, e **wt** é o fator de peso. Quando os dois perfis são idênticos *f2* é igual a 100. No entanto se estiver abaixo de 50, considera que não são semelhantes. Portanto, considera semelhante quando os valores de *F2* dos dois perfis estão entre 50 e 100 (ANVISA, 2004).

3.3.3 Aspectos que influenciam a dissolução de um medicamento

3.3.3.1 Polimorfismo

Polimorfismo é a capacidade que uma molécula adquirir mais de uma forma ou estrutura cristalina. As possíveis presenças de formas polimórficas causam alterações nas propriedades físico-químicas que influenciam a solubilidade e consequentemente a velocidade de dissolução do fármaco (BONFILIO et al., 2012).

3.3.3.2 Solubilidade

É um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um determinado fármaco em equilíbrio com o solvente. É o fator que mais afeta a velocidade de dissolução (ABDOU, 1989; STORPIRTIS, 1999; MARCOLONGO, 2003), de modo a determinar a liberação dos insumos farmacêutico, dos moldes sólidos, para ser absorvido. (PANCHAGNULA, 2000).

Um determinado fármaco é considerado pouco solúvel, quando a sua velocidade de dissolução for mais lenta que o tempo de deslocamento para acontecer sua biodisponibilidade (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

3.3.3.3 Tamanho de partículas

Atualmente os medicamentos são comercializados com tamanhos de partículas divergentes, causando prejuízos na dissolução. Uma vez que quanto menor o diâmetro da partícula de um determinado fármaco, maior será a superfície de contato do ativo farmacêutico no meio de dissolução (MARCOLONGO, 2003).

Na dissolução real os tamanhos das partículas não se comportam uniformemente, apresentando tamanhos variados. Portanto, como o tamanho das partículas é indeterminado durante o processo da dissolução, a taxa de liberação que atua sobre o diâmetro das partículas será aleatória (BAO et al., 2014, COSTA, 2015).

3.3.3.4 Manipulação dos princípios ativos e excipientes

Nas formulações farmacêuticas existem diferentes excipientes (espécie diferente dos fármacos presentes no medicamento) e em geral são substâncias que possuem o objetivo de preservar a estabilidade do fármaco, favorecendo a biodisponibilidade.

A introdução dos excipientes na composição dos medicamentos está relacionada ao não cumprimento de todas as funções biológicas, prescrita nos medicamentos, feitas pelos princípios ativos. No entanto, o uso destes compostos, em menor ou maior concentração, pode modificar o perfil de dissolução desses fármacos (VIÇOSA, 2003; COSTA, 2015). Por exemplo, em lubrificantes insolúveis, acontece uma retardação do processo de dissolução, por outro lado, um aumento da absorção da goma na granulação úmida (MARCOLONGO, 2003). Já em relação a facilitar o processo de dissolução, a adição de diluentes, tais como polímeros hidrossolúveis e gelatina como ligantes, ou aumento na concentração de amido, atuam como diluentes e desintegrantes (MARCOLONGO, 2003).

3.3.3.5 Meio de dissolução

Na execução do teste de dissolução, a opção do meio deve ser adequada à solubilidade do respectivo fármaco. No entanto, existem outros aspectos importantes para a escolha do meio, como os economicamente viáveis e os que possuem uma maior praticidade (GENNARO, 2004).

São utilizados nos testes de dissolução, a água destilada, ácido clorídrico (0,1mol/L) e soluções tamponadas, com o objetivo de obter variação do pH entre 1,2 e 8, para se

assemelhar *in vivo*. No entanto, se as oscilações de pH não interferirem nos fármacos, pode-se utilizar a água como meio de dissolução (COSTA, 2015).

3.3.3.6 Volume do meio de dissolução

O volume do meio de dissolução adequado depende principalmente da solubilidade do fármaco no meio escolhido. A concentração do fármaco tem uma grande importância para o volume do meio, visto que quanto maior a concentração do fármaco menor será a solubilidade, de modo a ser necessário um aumento no volume do meio, para que a concentração de saturação não seja obtida. Além disso, devem ser considerada a viscosidade, o pH e a composição do meio como parâmetros que variam o volume do meio de dissolução (VIÇOSA, 2003).

3.3.3.7 Temperatura

A temperatura é um dos parâmetros mais significativos a ser controlado na dissolução, devido a solubilidade do fármaco ser termo dependente. A temperatura ideal para um processo de dissolução é de 37°C com variações de $\pm 0,5$ °C, para evitar alterações no teste. (GENNARO, 2004; ANVISA, 2010; USP, 2007).

3.3.3.8 Velocidade de agitação

Nos testes de dissolução que utilizam o aparato 1 (cestas), o parâmetro de velocidade de rotação é de 100 rpm. Já para o aparato 2 (pá), utiliza-se a velocidade de agitação de 50 ou 75 rpm (USP, 2013; FDA, 1997).

As velocidades de agitação menores que 25 rpm e maiores do que 150 rpm são inapropriadas para testes de dissolução. Uma vez que apresenta os efeitos da inconsistência da hidrodinâmica e o fluxo turbulento. A redução ou o aumento da velocidade de rotação do aparelho pode ser aceitável se os perfis refletirem melhor desempenho *in vivo* e/ou o método resultar em melhor discriminação, sem afetar adversamente a reprodutibilidade do método (USP, 2013; COSTA, 2015).

De modo geral, as medidas de dissolução podem ser determinadas a partir dos métodos clássicos estipulados pelas farmacopeias, como as técnicas espectroscópicas na região do ultravioleta.

3.4 ESPECTROMETRIA DA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA

A interação da matéria com a radiação ultravioleta gera vibrações nas moléculas e agitações entre os átomos. Fundamenta-se em transições eletrônicas, nas quais átomos e moléculas saem dos seus estados fundamentais (de mais baixa energia) para o estado excitado (de mais alta energia). As transições eletrônicas resultam em várias informações químicas, tais como as diferenças entre as forças de ligações químicas entre as espécies, eletronegatividade e as ligações de hidrogênio.

Os espectros eletromagnéticos na região do ultravioleta estão situados no intervalo de comprimento de onda entre 180 e 400 nanômetros (nm) e absorção de energia nesse intervalo dependerá da estrutura eletrônica da molécula. A espectroscopia no ultravioleta vem sendo frequentemente adotada como um método analítico que concede resultados precisos e exatos para determinação de moléculas orgânicas e inorgânicas, quando validados adequadamente. De modo geral, a energia absorvida é quantizada e o espectro de uma única transição eletrônica deveria corresponder a uma linha discreta. No entanto esse prognóstico não é válido, devido a absorção eletrônica se sobrepor a subníveis rotacionais e vibracionais; desta forma, um espectro de UV-Vis tem o aspecto de uma banda (PAVIA et al., 2010; SKOOG et al., 2017; SILVA, 2018).

As características essenciais de uma banda de absorção estão relacionadas ao comprimento de onda em que acontece a máxima absorção de energia e sua intensidade. Este comprimento de onda refere-se ao comprimento de onda da radiação, no qual a sua energia é equivalente à energia para que ocorra a transição eletrônica. Já a intensidade depende, essencialmente, da interação entre a energia incidente e o sistema eletrônico (SKOOG et al., 2017, SILVA, 2018).

Uma vez que a quantidade de dados obtidos a partir de espectrometria do ultravioleta é geralmente alto, torna-se necessário o uso de ferramentas quimiométricas multivariadas para otimização dos resultados. A utilização dessas ferramentas multivariadas, beneficiam a criação de modelos mais robustos pela quimiometria.

3.5 QUIMIOMETRIA

A Quimiometria no Brasil tem pouco mais de 30 anos de utilidade e o seu principal objetivo era auxiliar o desenvolvimento dos cursos de química. Porém atualmente essa ciência se difunde através de outras áreas, tais como no controle de qualidade de medicamentos, em

psicométrica (área da psicologia), em biometria (área da biologia) e em econometria (área da economia) (BARROS, 2006; TEXEIRA, 2017). A quimiometria é uma ciência que estuda por meio de ferramentas matemáticas e estatísticas, alcançar condições otimizadas para elaboração de processos nos quais se consiga retirar o máximo de informação útil dos dados obtidos durante o procedimento (TEXEIRA, 2017).

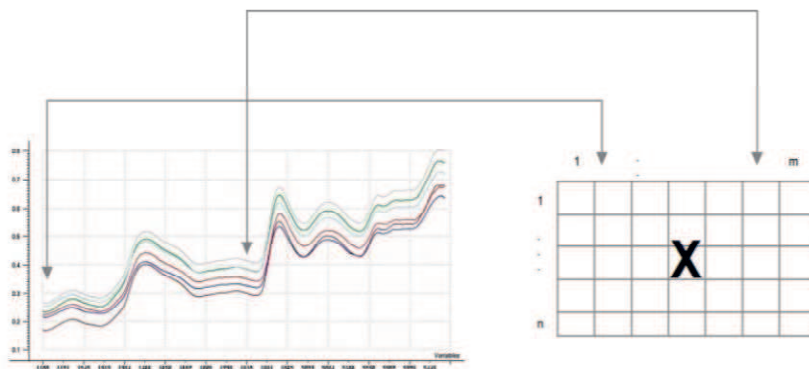
Um dos principais motivos para a criação da quimiometria está na necessidade em analisar as várias respostas obtidas pelos instrumentos analíticos (FERREIRA, et al., 1999; HOPKE, 2003). Essa ciência está dividida em três grandes áreas: planejamento experimental, reconhecimento de padrões e calibração multivariada.

O planejamento experimental baseia-se em utilizar múltiplos procedimentos com objetivo de otimizar condições experimentais, de modo a ter um número reduzido de ensaios. Há dois tipos de planejamento, o sequencial e o simultâneo. A determinação do planejamento sequencial é fundamentada na realização de um experimento por vez; Já o simultâneo é ordenado a partir de uma série de experiências, partindo de uma sequência pré-estabelecida (BAHRAM, 2006; SILVA, 2015).

A técnica quimiométria de reconhecimento de padrões explora resultados obtidos a partir das semelhanças e diferenças nas propriedades físicas e químicas das amostras. Os métodos de reconhecimento de padrão são divididos em supervisionados (classifica se as amostras pertencem ou não as classes estudadas) e não supervisionados (distribuição das amostras no plano amostral).

Em calibração multivariada, são criados modelos matemáticos a partir da correlação entre as várias respostas instrumentais das amostras conhecidas com as propriedades de interesse, de modo a ser conhecido como conjunto de calibração (PINTO, 2014; SENA et al., 2000). Com o modelo de calibração construído é possível prever as propriedades ou concentração de um constituinte de interesse em amostras desconhecidas (BRERETON, 2000). Para o tratamento dos dados, os sinais obtidos devem ser organizados em matrizes, de modo a serem representadas nas linhas as amostras e nas colunas a intensidade obtida em cada comprimento de onda (Figura 5), denominadas de variáveis independentes (CARNEIRO, 2008; SILVA, 2018).

Figura 5 – Modelo de calibração, matriz X (n x m).



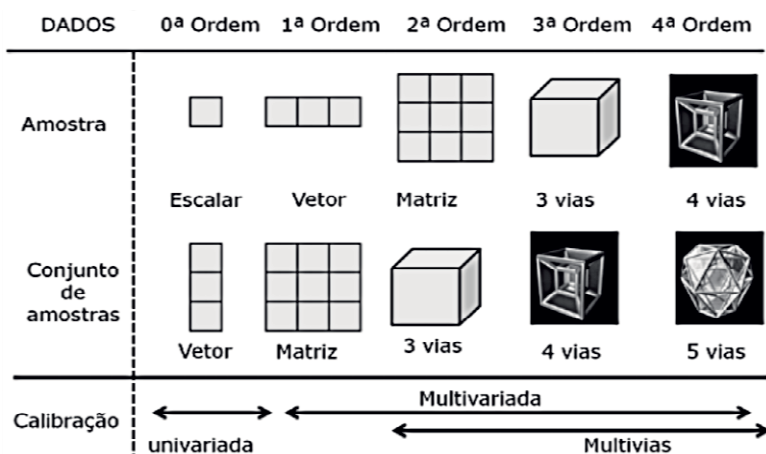
Fonte: Carneiro (2008), adaptado da referência.

No controle de qualidade da indústria farmacêutica são mais utilizadas às técnicas de reconhecimento de padrões não supervisionada PCA (análise de componentes principais), e calibração multivariada PLS (regressão por quadrados mínimos parciais). No entanto, estudos que relacionam técnicas de calibração de ordem superior, tais como PARAFAC, ligado a dissolução e a espectrofotometria da região do ultravioleta são uma alternativa de baixo custo, ao método de cromatografia (TEXEIRA, 2017).

3.5.1 Calibração Multivariada

A calibração é o procedimento matemático e estatístico de construção de modelos experimentais que relaciona a concentração (ou propriedade físico-química) de padrões ou amostras conhecidas com um sinal instrumental que possua relação com esta propriedade ou concentração (GOMES, 2015). A calibração se divide em dois tipos: calibração univariada e calibração multivariada (Figura 6). Na calibração univariada apenas um escalar é obtido como resposta instrumental em relação à propriedade de interesse. Já a calibração multivariada, um conjunto de respostas instrumentais é relacionado com uma ou várias propriedades (pode ser a concentração dos analitos ou não) das amostras (PINTO, 2014; BRERETON, 2000; BARROS, 2002; SILVA, 2015). Devido às insuficiências que existem na modelagem da calibração univariada (total seletividade e ausência de interferentes), a calibração multivariada foi expandindo-se ao longo das décadas. Essa técnica tem como principais vantagens a habilidade em determinar mais de um analito no mesmo ensaio e permitir a quantificação do analito na presença de algum(s) interferente(s) (PINTO, 2014; SENA et al., 2000; BRERETON, 2000; SILVA, 2015).

Figura 6 – Representação das dimensões das respostas instrumentais.



Fonte: Pinto (2014), adaptado da referência.

3.5.1.1 Calibração multivariada de Primeira Ordem

Existem diversas técnicas de calibração multivariada de 1ª ordem que são utilizadas para construção dos modelos matemáticos, tais como: Regressão Linear Múltipla (MLR- *Multi Linear Regression*), Regressão por Componentes Principais (PCR- *Principal Component Regression*) e Regressão por Mínimos Quadrados Parciais (PLS- *Partial Least Squares Regression*). A técnica mais usada para quantificar os fármacos nas indústrias farmacêuticas é PLS, no qual tem a finalidade de obter informações do conjunto de sinais (matriz X, variável independente) e da(s) propriedade(s) (variáveis dependentes Y). Neste trabalho utilizou-se PLS 1 que tem a formação do modelo a partir da utilização da matriz de variáveis dependentes – y (propriedade conhecida) para um único conjunto de dados.

3.5.1.1.1 PLS

A Regressão por Mínimos Quadrados Parciais (PLS, do inglês “*Partial Least Squares*”) foi proposta inicialmente por H. Wold e representa a ferramenta da quimiometria mais utilizado para a construção de modelos de calibração multivariada para dados de primeira ordem (VALDERRAMA, 2005). A intenção geral do PLS é tentar alcançar, o máximo possível, a congruência ótima entre cada fator espectral e seu fator concentração correspondente, ou seja, encontrar uma relação perfeitamente linear entre as projeções (escores) dos dados espectrais e de concentração sobre os seus respectivos fatores (CRUZ, 2003).

De modo geral, para o entendimento de PLS, consideramos a equação 1.

$$\mathbf{Y} = \mathbf{Xb} \quad (1)$$

Em que \mathbf{Y} é a propriedade de interesse (concentração, por exemplo), \mathbf{b} é o vetor de regressão e \mathbf{X} é a matriz que contém os espectros das amostras. Nas colunas da matriz \mathbf{X} estão os valores de absorvância para cada comprimento de onda e as linhas referem-se às amostras.

O grande problema de identificar o modelo para determinação da propriedade de interesse está em encontrar o valor do coeficiente de regressão (\mathbf{b}), uma vez que a matriz $\mathbf{X}^T\mathbf{X}$ não é inversível devido sua redundância em relação às variáveis.

A regressão de componentes principais elimina esta redundância pela construção de uma nova matriz \mathbf{P} com colunas que são combinações lineares das colunas originais em \mathbf{X} (MARTENS, 1996). Esta matriz apresenta o mesmo número de linhas da matriz \mathbf{X} . No entanto, com um número menor de colunas. Utilizando a matriz \mathbf{P} , um novo modelo pode ser expresso (Equação 2).

$$\mathbf{y} = \mathbf{Pb} \quad (2)$$

Inúmeras maneiras podem ser utilizadas para construir a matriz \mathbf{P} . A análise de componentes principais (PCA) é um método eficiente para obter uma combinação linear de variáveis (OTTO, 1999). A matriz \mathbf{P} é caracterizada por ser a matriz de escores da PCA, a qual estabelece a localização das amostras relativas umas com as outras no vetor espaço. Essa matriz de escores pode ser encontrada pela decomposição SVD:

$$\mathbf{X} = \mathbf{PSV}^T$$

Onde \mathbf{V} é a matriz contendo os pesos e \mathbf{S} é a matriz diagonal com os valores singulares.

Para encontrar a matriz \mathbf{P} , pode-se utilizar como artifício a propriedade ortonormal:

$$\mathbf{P} = \mathbf{RVS}^{-1}$$

No PLS, a covariância das medidas com as concentrações são usadas em adição a variância em \mathbf{X} para gerar \mathbf{P} . É um processo iterativo, no qual se otimiza ao mesmo tempo a projeção das amostras sobre os pesos para a determinação dos escores e o ajuste por uma

função linear dos escores da matriz X aos escores de y (y é um vetor de respostas da propriedade de interesse obtida por metodologia padrão, de modo a minimizar os desvios) (MARTENS,1996).

Obtida a matriz P_{PLS} , pode-se resolver a Equação 3 para o vetor de regressão b :

$$y = P_{PLS}bbprev \quad (3)$$

Construído o modelo para calibração, este será usado para estimar o parâmetro em novas amostras. Um importante procedimento é a escolha do número de variáveis latentes (VL). As variáveis latentes explicam a variabilidade dos dados em relação à matriz X e a propriedade Y . Quando o modelo tem uma alta variabilidade, terá um número elevado de variáveis latentes para explicar o modelo. Assim, pode prejudicar a interpretação do modelo por inserir ruídos dos espectros. Porém um número pequeno de VL pode fornecer resultados insatisfatórios. De modo geral com poucas VL informações importantes podem ser desconsideradas (*underfitted* – sub ajustado) e com grande número de VL é capaz de introduzir informações em excesso, o *overfitting* (super ajuste), (MORGANO et al., 2005; CONZEN, 2006; ARAUJO, 2007; FERREIRA, 2015).

Uma maneira de estabelecer o número ótimo de VL é através do método de validação cruzada (*leave-one-out*), em que uma amostra é retirada do modelo e em seguida o modelo é construído, calculada a raiz quadrada do erro médio quadrático de validação cruzada (RMSECV) e futuramente essa amostra retirada será devolvida para o modelo. O método acontecerá até que todas as amostras sejam retiradas (PASQUINI, 2003; CONZEN, 2006; ARAÚJO, 2007; FERREIRA, 2015). Quanto menor for o valor de RMSECV mais robusto será o modelo, de modo a fornecer o número ideal de VLs do modelo desenvolvido (FERREIRA et al., 1999; TEXEIRA, 2017).

Tão importante quanto à determinação das VL são as identificações de amostras anômalas ou *outliers*. Esses *outliers* são elementos que apresentam alta discrepância em relações ao conjunto de dados analisados. Além disso, pode ser amostras preparadas de maneira incorreta, distante da maioria dos dados, pelo analista. No qual ocasionando obstáculo na previsão das amostras (QUEJI, 2008; CONZEN, 2006). Análises das amostras anômalas são feitas a partir do estudo no gráfico de resíduos, Student *versus* leverage. Os dados obtidos nos resíduos de Student são equivalentes a dispersão dos dados entre as amostras de referência e as estimadas pelo modelo, já os dados do leverage são as medidas de

influência de uma amostra no modelo de regressão (FERREIRA et al., 1999; CONZEN, 2006; ARAUJO, 2007; ASTM, 2012; TEXEIRA, 2017).

Por fim, PLS pode ser determinado por dois tipos de modelo de regressão, PLS1 e o PLS2. O PLS1 baseia-se na formação do modelo a partir da utilização da matriz de variáveis dependentes – y (pode ser propriedade ou concentração) para um único conjunto de dados, já em PLS2 podem-se utilizar dois ou mais conjuntos de dados (BRERETON, 2000; SENA et al.; 2004; TEXEIRA, 2017).

3.5.1.2 Calibração de Segunda Ordem

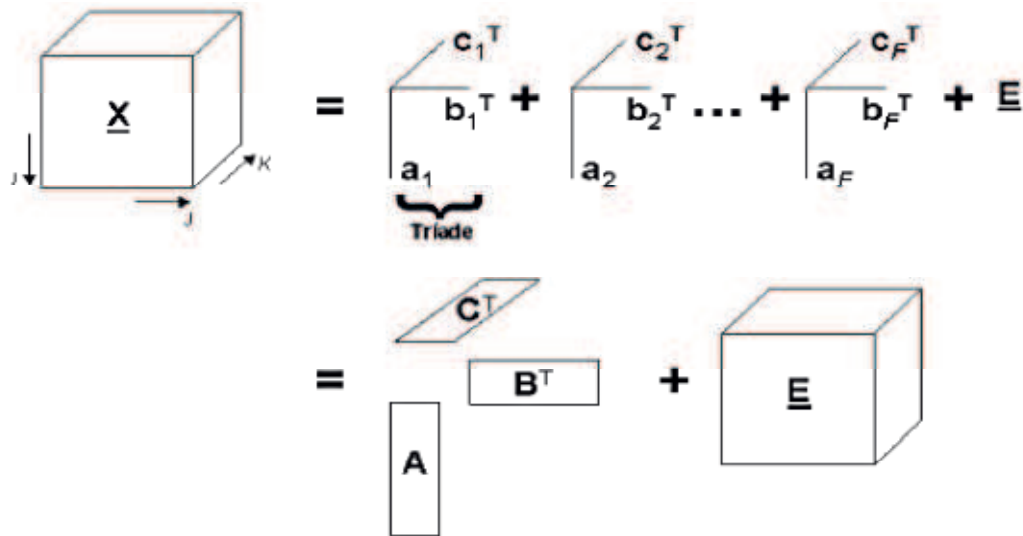
3.5.1.2.1 PARAFAC

A análise de fatores paralelos (PARAFAC, do inglês “Parallel Factor Analysis”) foi proposto independentemente em 1970 por Carroll, Chang e Harshman. O método PARAFAC é um método de decomposição para dados multidimensionais, que pode ser considerado uma generalização do PCA (Análise de Componentes Principais), porém a decomposição do PARAFAC é realizada em tríades ou componente trilineares. Os dados trilineares são obtidos pelas matrizes de pesos **A**, **B** e **C**, que contêm os elementos a_{if} , b_{jf} e c_{kf} , respectivamente, relativos às três dimensões dos dados (BRO, 1997). O modelo trilinear é ajustado para minimizar a soma dos quadrados dos resíduos e_{ijk} , de acordo com a Equação 4:

$$x_{ijk} = \sum_{f=1}^F a_{if} b_{jf} c_{kf} + e_{ijk} \quad (4)$$

onde $x_{i,j,k}$ é um elemento presente no cubo, a , b e c são os elementos das matrizes de pesos, F é o número de fatores e e_{ijk} refere-se aos resíduos. A Figura 7 mostra a representação gráfica da Equação 4 a qual representa uma decomposição de um arranjo de dados tridimensionais em F tríades de vetores pesos. No modelo PARAFAC os números de tríades equivalem aos números de fatores no modelo.

Figura 7 – Representação gráfica do modelo PARAFAC. Decomposição de um arranjo de dados tridimensional em F tríades de vetores peso.



Fonte: Trevisan (2005), adaptado da referência.

A estrutura requerida pelo modelo PARAFAC exige que não haja desvio da trilinearidade (Um arranjo de três vias) dos dados. Uma vez que, considerando o perfil relacionado ao componente F seja \mathbf{a} , é necessário que cada fator apresente um único perfil \mathbf{b} e \mathbf{c} (ALVES,2009).

A decomposição dos dados no PARAFAC acontece com o algoritmo de quadrados mínimos alternantes (*alternating least squares* - ALS). No qual ele necessita das estimativas iniciais de duas das três matrizes. Ao estimar os perfis das dimensões das variáveis \mathbf{B} e \mathbf{C} podem ser estabelecidas pelo método da Decomposição em Valores Singulares (SVD), a estimativa de \mathbf{A} pode ser obtida por mínimos quadrados. Nos dados analisados por espectroscopia UV usa-se a restrição de não negatividade em virtude que as absorções negativas não têm significado físico.

A escolha do número de fatores pode ser feita usando alguns critérios, tais como conhecimento prévio do número de espécies responsáveis pelo sinal instrumental medido, quantidade de variância explicada pelo modelo e através do ajuste da curva de calibração entre os pesos e as concentrações conhecidas. No entanto, pode-se determinar o número ótimo de fatores a partir do CORCONDIA (“*Core Consistency Diagnostic*”) (ALVES, 2009).

A interpretação do CORCONDIA se da a partir do modelo Tucker3 construído com base nas matrizes de pesos de um modelo PARAFAC perfeitamente ajustado. O tensor G, pertencente ao modelo de Tucker3, deve ser relacionado com a hiperidentidade I do CORCONDIA. Logo para determinar a porcentagem de quanto o tensor G obtido pelo ajuste

de uma modelo Tucker3 aos pesos do modelo PARAFAC se aproxima de I, deve-se calcular através da equação 5 (GOMES, 2015).

$$\text{CORCONDIA} = 100 * \left[1 - \frac{\sum_d^f \sum_l^f \sum_h^f (g_{dlh} - q_{dlh})^2}{\sum_d^f \sum_l^f \sum_h^f q_{dlh}^2} \right] \quad (5)$$

Os valores g_{dlh} são obtidos pelo ajuste Tucker3 aos pesos do modelo PARAFAC e q_{dlh} são elementos de uma hiperidentidade perfeita. O valor de CORCONDIA varia de 0 a 100%, considerando 100% como sendo idealmente o valor de CORCONDIA (GOMES, 2015). Analisando uma amostra com características desconhecidas, o cubo de dados será formado por I_c amostras de concentrações conhecidas (amostras de calibração) e uma ou mais amostras de composição desconhecida, no qual pode conter interferentes presentes ou não nas amostras de calibração. As amostras de concentração conhecidas e desconhecidas são simultaneamente decompostas, caracterizando assim a vantagem de segunda ordem. De modo geral, os pesos obtidos para cada componente de interesse na amostra desconhecida são relacionados com as concentrações conhecidas do conjunto de calibração através de uma regressão linear (ALVES, 2009). Assim, o modelo de calibração construído por PARAFAC fornece solução única, independente de rotações e que tais características tornam-se vantajoso na modelagem de dados espectroscópicos e cromatográficos.

4 METODOLOGIA

4.1 INSTRUMENTAÇÃO

Na execução deste trabalho foram utilizados a balança analítica da Gehaka modelo 210G, dissolutor Nova Ética modelo 299, cubeta de quartzo 2 faces escuras com 10 mm de caminho óptico e o espectrofotômetro LAMBDA 750 UV / Vis / NIR da marca PERKINELMER.

4.2 AQUISIÇÃO DAS AMOSTRAS E DOS PADRÕES

Para realização das análises foram adquiridos no comércio local de Campina Grande-PB, três tipos de medicamentos analgésicos contendo fármacos em associação de carisoprodol, diclofenaco sódico, paracetamol e cafeína sendo um de referência e dois similares com 5 lotes diferentes para cada. Os insumos farmacêuticos foram adquiridos na Henrifarma, São Paulo. Na tabela 01 mostra todos os constituintes presentes nos medicamentos analisados.

Tabela 1: Constituintes do medicamento.

REFERÊNCIA	SIMILAR 1	SIMILAR 2
Cafeína	Cafeína	Cafeína
Carisoprodol	Carisoprodol	Carisoprodol
Diclofenaco Sódico	Diclofenaco Sódico	Diclofenaco Sódico
Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol
Celulose microcristalina	Amido	Celulose microcristalina
Amidoglicato de sódio	Celulose microcristalina	Dióxido de silício
Povidona	Estearato de magnésio	Estearato de magnésio
Corante amarelo FD&C n° 6,	Crospovidona	Corante amarelo crepúsculo
Croscarmelose sódica	Corante amarelo FDC N° 6	Crospovidona
Dióxido de silício	Laca de alumínio	Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio	Dióxido de silício	Povidona
	Fosfato de cálcio dibásico diidratado	Amidoglicolato de sódio
		Amido e ácido esteárico

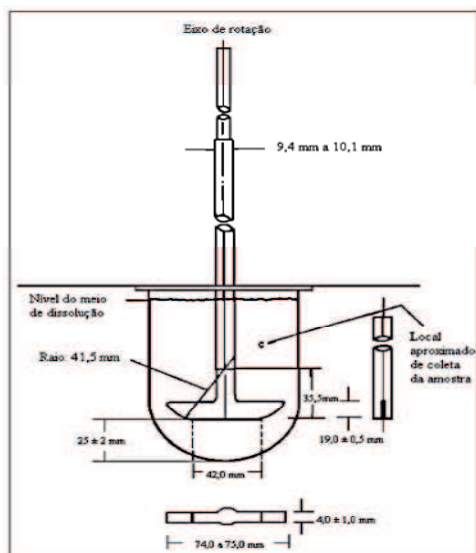
Fonte: Própria.

4.3. PERFIS DE DISSOLUÇÃO DOS FÁRMACOS EM ASSOCIAÇÃO

A realização dos experimentos seguiu as recomendações das Farmacopeias Brasileira e Americana, no entanto, ambas as farmacopeias não analisaram testes de dissolução contendo associação dos fármacos cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol. Logo, adaptações foram criadas para determinar o meio que apresentasse os melhores resultados, variou-se a concentração do ácido clorídrico e também testou-se a água como meio de dissolução.

No estudo do perfil de dissolução, os experimentos foram realizados em duas cubas contendo 900 mL de ácido clorídrico a $0,100 \text{ mol L}^{-1}$ (Figura 8), utilizando o aparato 2 (pá), com velocidade de agitação de 50 rpm durante 45 min. A temperatura foi uniforme em $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$.

Figura 8 – Aparato pá e a cuba de dissolução.



Fonte: Anvisa (2010), adaptado da referência.

Após a estabilização da temperatura do Dissolutor, adicionou-se em cada cuba um comprimido do mesmo lote contendo associação entre cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol, a fim de que adquirissem as mesmas condições experimentais. Em tempos pré-estabelecidos (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 e 45 min) de agitação, retirou-se alíquotas de 5 mL do meio de dissolução, este volume não foi restituído, fazendo correções do volume ao tratar os dados. Filtrou-se cada alíquota através de um filtro de membrana $0,45 \mu\text{m}$. Em seguida, $300 \mu\text{L}$ do filtrado foram transferidos para um balão volumétrico de 10 mL que teve seu volume completado com uma solução de ácido clorídrico $0,100 \text{ mol/L}$. Por fim, após homogeneização das soluções a amostra foi submetida ao espectrofotômetro UV/VIS-NIR na

faixa de 190 a 300 nm, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do branco, o procedimento foi realizado em triplicata (ANVISA, 2010).

4.4 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Com os objetivos de prever as concentrações de cada princípio ativo contidas nos medicamentos, em diferentes intervalos de tempo, e fazer o máximo de mistura entre os constituintes (soluções dos insumos farmacêuticos) construiu-se um planejamento fatorial 3^4 contendo quatro variáveis: cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol, três níveis de concentração e sem incluir pontos centrais.

Tabela 2 - Utilizando como níveis reais a rotulagem dos insumos farmacêuticos estabelecidos pelos fabricantes nas concentrações de paracetamol, carisoprodol, diclofenaco sódico e cafeína.

Nível de Concentração(mgL ⁻¹)	- 1	0	+ 1
Cafeína	27	30	33
Diclofenaco sódico	45	50	55
Carisoprodol	112,5	125	137,5
Paracetamol	270	300	330

Fonte: Própria.

Baseando-se nos níveis das variáveis, construiu-se a matriz de mistura dos medicamentos contendo os fármacos: cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol. Os níveis de concentração foram selecionados baseando-se na quantidade de princípio ativo indicado no rótulo (nível 0), + 10% (nível +1) e -10% (nível -1), conforme as recomendações da farmacopeia para os limites máximos e mínimos.

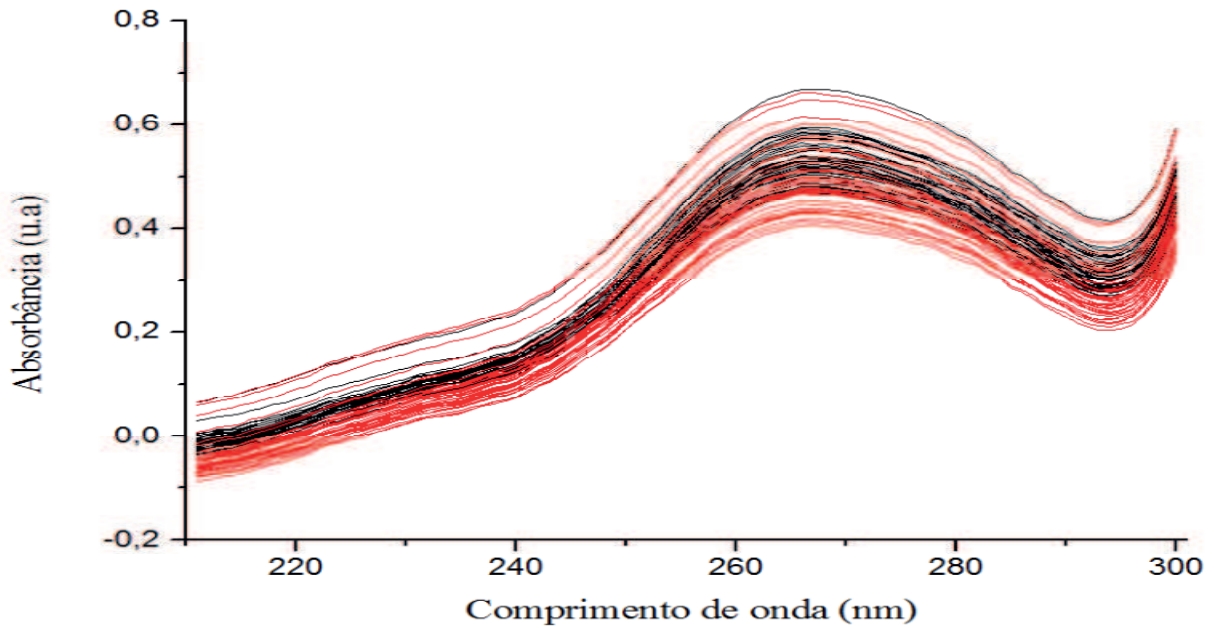
4.5 TRATAMENTO DOS DADOS

O modelo de calibração de primeira ordem, tais como PLS1, foram construídos usando o software The Unscrambler, versão 9.7, da Camo S/A. Já para análise dos dados tridimensionais de dissolução, foram aplicadas a modelos quimiométricos para calibração multivariada de ordem superior (PARAFAC), na plataforma operacional MATLAB, versão R2012a, usando a interface gráfica MVC2, disponível em www.iquir-conicet.gov.ar/descargas/mvc2.rar

5 RESULTADOS

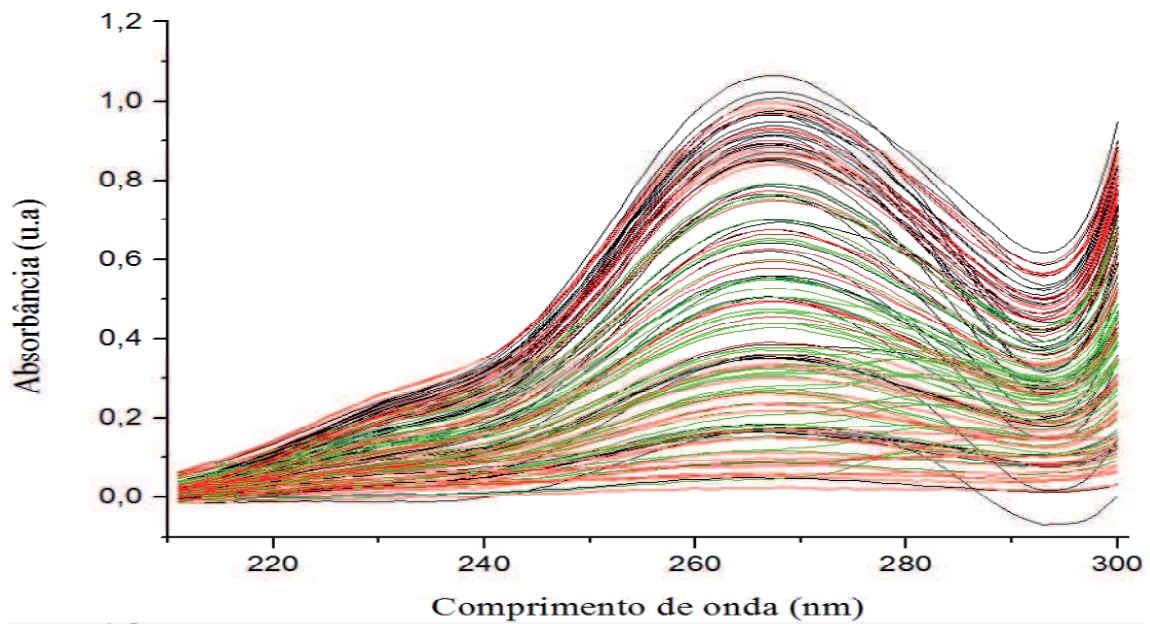
O registro dos espectros UV das 81 amostras do modelo de calibração estão representadas na figura 9. Na figura 10 são os espectros referentes as 135 amostras para o modelo de predição.

Figura 9 – Espectros UV Bruto da matriz de mistura dos fármacos cafeína (vermelho) e paracetamol (preto).



Fonte: Própria.

Figura 10 – Espectros UV das amostras de comprimidos de referência (verde), similar 1 (preto) e similar 2 (vermelho).



Fonte: Própria.

5.1 PLS

Obtidos os espectros da matriz de mistura e da dissolução dos medicamentos, referência e similares, na faixa espectral do UV, constatou-se que no intervalo espectral analisado de 180 a 350nm teve elevadas absorbâncias em comprimento de onda abaixo de 210 e acima de 300 nm, de modo a estabelecer a faixa de estudo de 210 a 300nm. Não foi possível determinar o carisoprodol no intervalo analisado pois o fármaco não possui absorbância na região do ultravioleta. Após os testes para determinar o meio de dissolução e o solvente utilizado na matriz de mistura, constatou-se os melhores resultados com o ácido clorídrico 0,1 mol/L. Uma vez que não foi possível determinar o diclofenaco sódico, pois o fármaco é instável em meio ácido. Todas as medidas espectrais foram coletadas em triplicata, a fim de reduzir a variância do erro do analista.

Analisando os espectros constatou-se que há equivalência entre a matriz de mistura e a de dissolução. Portanto foi-se necessário construir um modelo de regressão (PLS), para prever a quantificação dos fármacos presentes nos comprimidos nos tempos pré-estabelecidos de dissolução

Na quantificação dos fármacos, não houve a necessidade de uma separação prévia, mesmo na presença de espécies interferentes (excipientes), o que só é possível mediante ao uso de calibração multivariada. Antes das análises dos dados multivariados, efetuaram-se aos espectros UV cinco diferentes métodos de pré-tratamento; A padronização normal do sinal (SNV), a correção da linha de base (BL), redução de fontes de perturbações (NOISE), alisamento pelo método da média móvel (SMA), e a junção entre os dois pré-processamento (BL e SMA).

O SNV tem como objetivo remover interferência de espalhamento e de tamanho de partícula. Já a BL concerta o problema instrumental ou de amostragem que pode deslocar o espectro como um todo de um valor constante positivo ou negativo em relação ao zero de absorbância. O NOISE tem como principal característica a diminuição da quantidade de ruído nos espectros e o SMA reduz a componente aleatória dos dados e conseqüentemente o aumento da razão sinal/ruído do sinal analítico.

Na validação dos modelos construídos empregou o método de validação cruzada, *leave-one-out*, em que tem a finalidade de verificar a capacidade preditiva do modelo e assegurar previsões confiáveis. No decorrer da validação é importante determinar a quantidade de variáveis latentes (VL) necessárias para explicar o modelo e a detecção de *outliers* (NASCIMENTO, 2016; SILVA, 2018).

Na Tabela 3 apresenta os resultados obtidos com os pré-tratamentos no modelo PLS 1 e a quantidade de variáveis latentes para explicar cada modelo. O melhor resultado foi obtido no SMA. No entanto, não houve diferença significativa entre SMA e UV Bruto. Assim realizou-se a construção do conjunto de calibração com os espectros UV brutos, e a partir da quantidade de massa indicada no rótulo dos medicamentos, estabeleceu a concentração ideal para cada princípio ativo.

A eficiência dos modelos construídos é analisada através dos parâmetros estatísticos, de modo a determinar a capacidade de predição do modelo criado. São parâmetros que determinam o desvio padrão em relação ao ajuste do modelo, raiz quadrada do erro médio quadrático (RMSE), e o coeficiente de determinação (R^2) (PERISSINATO, 2016; SILVA, 2018). Os modelos construídos e os parâmetros de qualidade do modelo são mostrados na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados dos modelos construídos para cafeína, diclofenaco sódico e paracetamol, utilizando espectroscopia UV e PLS 1.

Cafeína	Parâmetros				
	VL	RMSEC	R^2_{cal}	RMSECV	R^2_{cv}
BRUTO	5	0,4518	0,9659	0,6748	0,9259
SNV	3	1,0192	0,8168	1,0797	0,8104
NOISE	6	2,1545	0,2263	2,3062	0,1353
SMA(5P)	5	0,4531	0,9657	0,5898	0,9434
BL	4	0,6375	0,9323	1,0227	0,8299
BL + SMA(5P)	5	0,5331	0,9523	0,578	0,9453
Paracetamol					
BRUTO	5	4,6971	0,9632	4,8951	0,9611
SNV	2	21,4927	0,2301	23,3108	0,1165
NOISE	6	6,4267	0,9311	7,2055	0,9155
SMA (5P)	4	5,1768	0,9553	5,7237	0,9467
BL	4	5,2239	0,9545	5,8461	0,9444
BL + SMA (5P)	4	5,2735	0,9542	5,6747	0,9483

VL: Variáveis Latentes; RMSECV: Raiz Quadrada do Erro Médio Quadrático Validação Cruzada; R^2_{cv} : Coeficiente de determinação para a Validação Cruzada; RMSEC: Raiz Quadrada do Erro Médio Quadrático de Calibração; R^2_{cal} : Coeficiente de determinação para a Calibração.

Fonte: Própria.

Analisando os parâmetros estatísticos dos modelos criados, Raiz Quadrada do Erro Médio Quadrático de Calibração (RMSEC) e de Validação Cruzada (RMSECV), constatou-se, sem pré - tratamento, resultados aceitáveis para a predição de cafeína e paracetamol. Em

relação ao R^2 , o modelo para cafeína e paracetamol apresentaram valores satisfatórios, 0,92 e 0,96.

Na análise dos dados foram explorados diversos pré- tratamentos com a finalidade de encontrar o modelo com a maior capacidade predição. No entanto para avaliar se o modelo predito foi satisfatório também é necessário analisar os desvios dos dados preditos em relação aos de referência.

Na Tabela 4 mostra os melhores resultados obtidos do modelo de calibração para quantificação dos fármacos em análises.

Tabela 4 - Melhores lotes preditos em PLS 1 para Cafeína e Paracetamol.

TEMPO	Referência	Similar 1	Similar 2
Cafeína			
5	19,49 ± 1,45	19,41 ± 1,23	19,83 ± 1,44
10	22,22 ± 1,22	24,39 ± 1,04	20,84 ± 1,29
15	24,21 ± 1,08	28,39 ± 0,85	25,33 ± 1,14
20	25,25 ± 1,04	32,77 ± 1,02	26,55 ± 0,85
25	26,53 ± 1,00	35,58 ± 1,11	30,84 ± 0,75
30	29,01 ± 0,92	37,05 ± 1,22	35,49 ± 0,97
35	30,65 ± 0,93	38,76 ± 1,41	39,97 ± 1,11
40	31,27 ± 0,92	39,91 ± 1,43	42,84 ± 1,40
45	31,83 ± 0,92	40,29 ± 1,43	43,48 ± 1,41
Paracetamol			
5	9,36 ± 11,23	9,94 ± 13,15	6,18 ± 5,53
10	78,27 ± 8,61	60,45 ± 8,90	15,74 ± 9,82
15	135,19 ± 7,53	174,53 ± 5,60	81,70 ± 8,60
20	178,77 ± 5,53	296,22 ± 7,19	161,09 ± 5,43
25	206,61 ± 4,93	344,23 ± 10,43	255,96 ± 3,50
30	232,24 ± 4,43	414,04 ± 9,35	315,14 ± 4,810
35	266,95 ± 4,22	497,93 ± 12,71	475,73 ± 9,41
40	302,14 ± 5,05	520,36 ± 12,43	512,30 ± 10,93
45	343,27 ± 5,85	550,25 ± 12,77	530,67 ± 12,15

Comparação dos princípios ativos presentes nos medicamentos de referência e similares em relação aos princípios ativos padrão, Cafeína (30mg) e Paracetamol (300mg).

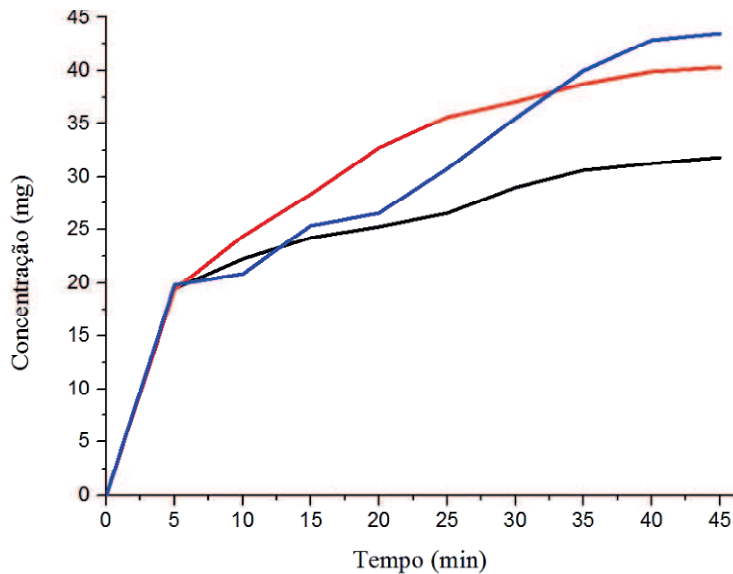
Fonte: Própria.

Com base na Tabela 4, a cafeína e o paracetamol apresentaram-se pequenas dispersões dos dados nos medicamentos de referência e nos similares. Para saber se os valores dos similares são estatisticamente iguais ou diferente em relação aos de referência, foi-se necessário fazer o Teste t pareado para cafeína e paracetamol. Em ambos os fármacos apresentaram

valores abaixo de 0,05 uma vez que há uma diferença entre os valores para os medicamentos de referência e similares.

Nas Figuras 11 e 12 são apresentadas os gráficos que relaciona as amostras preditas e referência para o modelo PLS 1, nos medicamento de referência e similares.

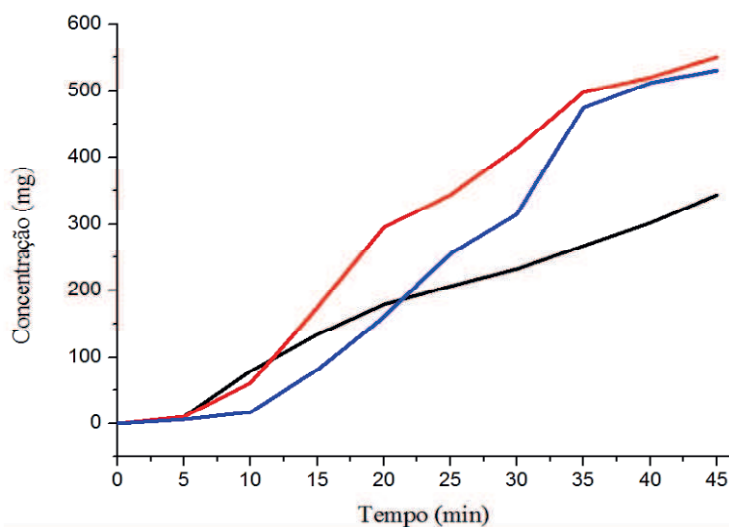
Figura 11 – Gráfico do modelo de predição nos lotes de referência (Preto), similar 1 (Vermelhor) e similar 2 (Azul) para cafeína.



Comparação dos princípios ativos presentes nos medicamentos de referência e similares em relação aos princípios ativos padrão cafeína (30mg).

Fonte: Própria.

Figura 12 – Gráfico das amostras preditas para os lotes de referência (Preto), similar 1 (Vermelhor) e similar 2 (Azul) para paracetamol.



Comparação dos princípios ativos presentes nos medicamentos de referência e similares em relação aos princípios ativos padrão de paracetamol (300mg).

Fonte: Própria.

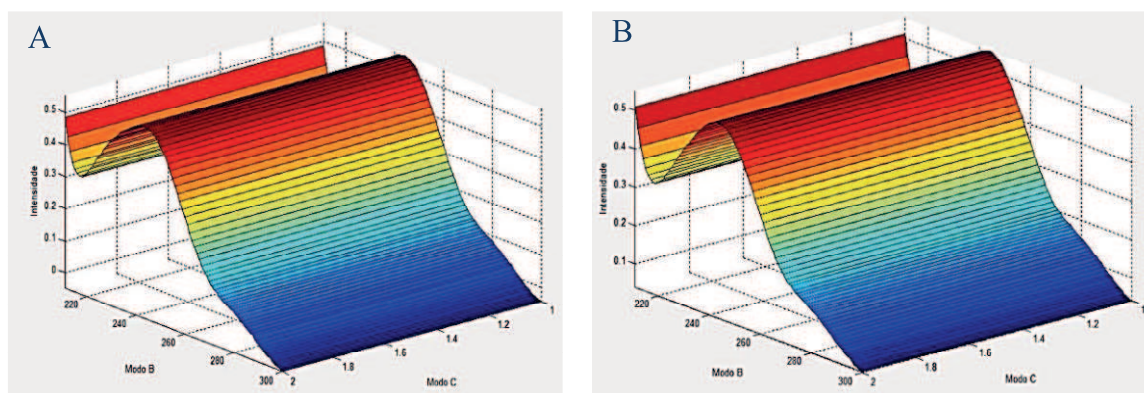
Analisando as Figuras 11 e 12, observa-se uma diferença dos valores da referência e os similares para cafeína e paracetamol apresentado pelo teste t pareado. Para indicar a qualidade da predição dos modelos criados, foram feitos testes RPD (*Ratio Performance To Deviation*). Para ambos os fármacos, o RPD apresentou acima de 3 caracterizando os modelos construídos com boa capacidade preditiva.

De modo geral o modelo de primeira ordem teve bons resultados na predição dos fármacos. No entanto a alta liberação e diferença dos valores entre os medicamentos, confirmada pelo teste t pareado, foi notório. As causas dessas liberações podem ser explicadas pela presença dos excipientes (Corante amarelo crepúsculo e FDC nº 6) que são absorvidos na região do UV, pela pequena faixa trabalhada (211 a 300nm) e na porcentagem dos insumos farmacêuticos na construção da matriz de mistura (± 10). Uma das formas de corrigir o erro é aumentar a porcentagem dos insumos farmacêuticos em $\pm 20\%$, uma vez que contemplaria melhor a faixa de calibração dos modelos criados. Outra forma de corrigir o erro é utilizar uma faixa espectral maior para ter uma melhor calibração dos dados.

5.2 PARAFAC

Na Figura 13 mostra o gráfico tridimensional da associação dos fármacos obtido após o desdobramento trilinear da matriz de absorção molecular no UV que expressa a relação do sinal obtido (intensidade) no comprimento de onda (Modo B) e no intervalo do tensor (Modo C).

Figura 13 – Gráfico tridimensional das amostras padrões (A) e predito (B).



Fonte: Própria.

Para prever os dados empregando o modelo PARAFAC, foi necessário determinar o número de fatores apropriado para cada fármaco presente no medicamento. Logo levou em

consideração o conhecimento químico do sistema (número de substâncias presentes nas amostras de calibração), valor de CORE e a quantidade de resíduos. De 1 a 5 fatores foram obtidos valores de CORE igual 100% para todos os analitos. Na quantidade de resíduos, 4 fatores apresentam melhores resultados em todos os fármacos. Portanto, o modelo PARAFAC foi modelado com 4 fatores, visto que a quantidade de espécies presentes nas amostras também corrobora para esse resultado. Na tabela 5 apresenta os resultados das amostras preditas utilizando o modelo PARAFAC.

Tabela 5 - Melhores lotes preditos em PARAFAC para os farmacos cafeína e paracetamol.

TEMPO	Referência	Similar 1	Similar 2
Cafeína			
5	13,45 ± 2,87	9,90 ± 362,08	0,030 ± 5,18
10	18,62 ± 2,01	13,06 ± 221,94	0,2813 ± 5,23
15	18,80 ± 1,43	16,82 ± 159,77	3,31 ± 5,76
20	24,15 ± 0,53	17,68 ± 143,20	7,23 ± 3,94
25	27,89 ± 0,56	23,33 ± 66,37	12,15 ± 3,10
30	30,35 ± 0,39	23,76 ± 61,71	18,53 ± 113,17
35	38,57 ± 1,53	24,15 ± 68,79	24,93 ± 0,97
40	35,79 ± 1,08	24,69 ± 73,78	26,86 ± 35,90
45	46,71 ± 2,91	25,94 ± 43,58	39,99 ± 1,77
Paracetamol			
5	59,44 ± 6,31	99,20 ± 8,20	32,37 ± 7,46
10	153,91 ± 3,71	202,71 ± 3,98	45,99 ± 5,57
15	165,99 ± 1,83	268,49 ± 5,59	93,57 ± 8,98
20	204,89 ± 3,23	338,46 ± 6,36	145,76 ± 1,77
25	229,61 ± 4,51	420,23 ± 3,01	206,42 ± 3,48
30	242,74 ± 2,94	469,82 ± 3,92	284,60 ± 4,04
35	258,65 ± 1,77	501,79 ± 8,34	359,89 ± 8,02
40	297,97 ± 1,85	507,44 ± 5,12	443,87 ± 10,35
45	323,82 ± 3,39	541,66 ± 3,86	507,86 ± 9,19

Comparação dos princípios ativos presentes nos medicamentos de referencia e similares em relação aos princípios ativos padrão, cafeína (30mg) e paracetamol (300mg).

Fonte: Própria.

Analisando os dados obtidos na modelagem da calibração de segunda ordem (PARAFAC), notou-se que o modelo teve uma boa capacidade preditiva no fármaco paracetamol nos medicamentos de referência e similares. Já em relação à cafeína, o modelo apresentou altas dispersões em relações aos seus padrões, portanto o modelo teve capacidade de prever esse fármaco. A baixa modelagem da cafeína pode está relacionado aos fatores

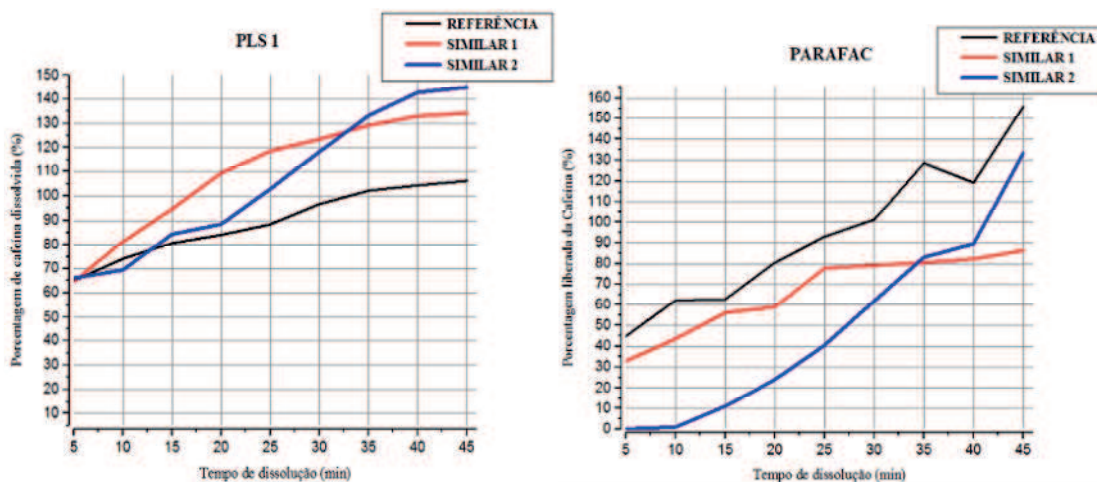
que influenciam a dissolução, tais como o tamanho das partículas, e as variações ocasionadas a partir da sensibilidade do detector em quantificá-lo.

5.3 PERFIS DE DISSOLUÇÃO

Construídos os modelos de predição para cafeína e paracetamol, podemos determinar os perfis de dissolução a partir da porcentagem dissolvida de fármaco em diferentes tempos de amostragem. Os perfis de dissolução nos medicamentos para cafeína (Figura 14) em PLS 1, mostraram que a quantidade de cafeína dissolvido, em cada um dos tempos analisados, para os medicamentos similares (S1 e S2) foram maiores do que a referência (R). Já para o modelo PARAFAC, a quantidade de cafeína liberada foi maior no medicamento R. No entanto, na calibração de primeira ordem apresentaram porcentagem de liberação maior do que 100% para os similares, já em segunda ordem, apresentam em R e S2. As causas das altas liberações podem ser explicadas pela presença dos excipientes (Corante amarelo crepúsculo e FDC nº 6) que são absorvidos na região do UV, pequena faixa analisada (211 a 300nm) e na porcentagem dos insumos farmacêuticos na construção da matriz de mistura (± 10).

Com o objetivo de explicar o comportamento dos perfis, foi necessário calcular o fator de diferença (F1) das porcentagens de liberação do fármaco entre os medicamentos. No entanto, não apresentaram valores satisfatórios que atendem às condições necessárias (ANVISA, 2004). Em relação ao parâmetro de semelhança (F2) não foi possível calcular, pois os dados não obedecem às condições necessárias, como os valores dentro do intervalo de 50 a 100 (ANVISA, 2004).

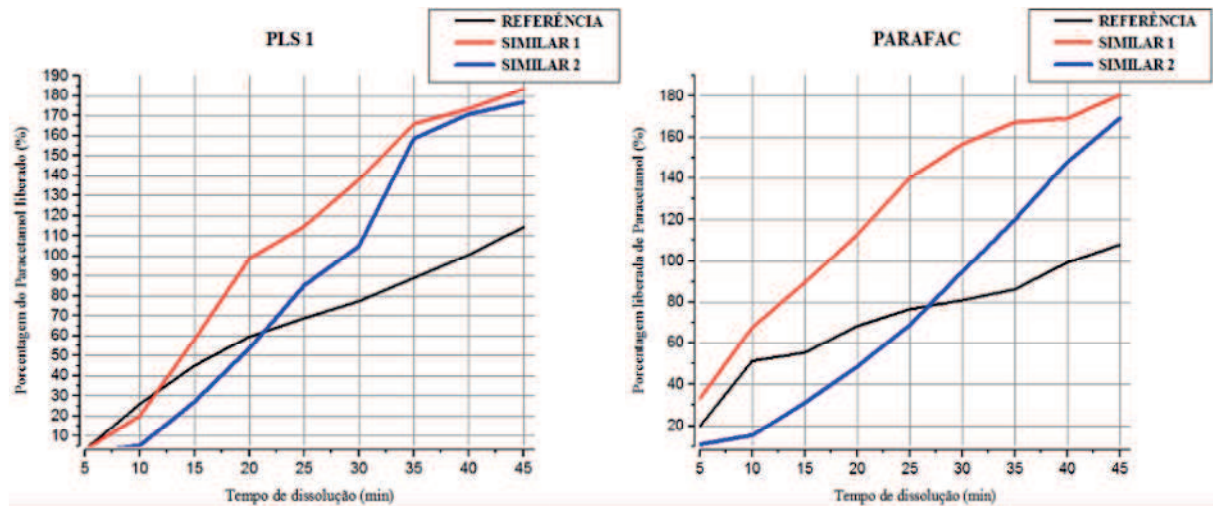
Figura 14 – Modelos preditivos para a determinação do perfil de dissolução da cafeína em medicamentos.



Fonte: Própria.

Nos perfis de dissolução do paracetamol nos medicamentos (Figura 15), os modelos preditivos, apresentaram liberação acima dos 100% do fármaco. Logo, foi necessário calcular os fatores (F1 e F2) para analisar a porcentagem liberada do fármaco nos medicamentos e constatou-se que em ambos não estavam com os parâmetros aceitáveis (ANVISA, 2004).

Figura 15 – Modelos preditivos para a determinação do perfil de dissolução de paracetamol em medicamentos.



Fonte: Própria.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram construídos modelos quimiométricos (PLS e PARAFAC) para prever os fármacos Cafeína e Paracetamol nos medicamentos selecionados, de marcas distintas. A partir dos resultados obtidos nos modelos de predição, determinaram-se as equivalências farmacêuticas e o fator de diferença. De modo a constatarem uma liberação acima de 100 % nos fármacos determinados. No entanto essa alta liberação pode ser explicada pela presença dos excipiente (Corante amarelo crepúsculo e FDC nº 6) que são absorvidos na região do UV, pequena faixa espectral trabalhada (211 a 300nm) e na porcentagem dos insumos farmacêuticos na construção da matriz de mistura (± 10).

Empregando de correções na alta liberação dos fármacos, tais como o aumento da faixa espectral, aumento da porcentagem (± 20) dos insumos farmacêuticos para construção da matriz de mistura ou substituição dos excipientes que tem absorvância na região do UV. Portanto após as correções os modelos quimiométricos desenvolvidos em conjunto com espectroscopia UV podem ser empregados na indústria farmacêutica para comparações nas equivalências farmacêutica em medicamentos referência e similares. Além disso, os métodos criados são considerados de baixo custo, rápidos e que não necessitam de separação prévia.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, P. C.; VASI, R.; SUARES, D. FTIR assay method for UV inactive drug carisoprodol and identification of degradants by RP-HPLC and ESI-MS. **Journal of Chromatography B**, v. 1029, p. 16-21, 2016. Disponível em: < www.europepmc.org/abstract/med/27398631 >

ABDOU, H. M. **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, 1989.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**. v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. Disponível em < www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617530 >

ANVISA. **B. P. O. P. D. (carisoprodol + diclofenaco sódico + paracetamol + cafeína)**. [S.l.], 2000. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8853452015&pIdAnexo=2883433 >. Acesso em: 12 mar. 2018.

ANVISA. Resolução RDC nº 48, de 29 de Julho de 2004. Disponível em: < www.cpqba.unicamp.br/plmed/docs/Resolucao%20RDC%2048%20de%2016032004.PDF > acessado em 10 set. 2017.

ADVANCE CARE. **Analgésicos**. [S.l.],[201-]. Disponível em: <www.advancecare.pt/artigos/saude-e-bem-estar/tipos-de-analgescicos-reconheca-as-diferencas>. Acesso em: 22 ago. 2018.

ARAÚJO, T. P. **Emprego de espectroscopia no infravermelho e métodos quimiométricos para a análise direta de tetraciclinas em leite bovino**. 2007. 99f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

ASTM. **Standard Practices for Infrared Multivariate Quantitative Analysis**. [S.l.], 2012. Disponível em: < [http://www.astm.org/cgi-bin/resolver.cgi?E1655-05\(2012\)](http://www.astm.org/cgi-bin/resolver.cgi?E1655-05(2012)) >

BAHRAM, M. et al. Handling of Rayleigh and Raman scatter for PARAFAC modeling of fluorescence data using interpolation. **Journal of Chemometrics**, v. 20, p. 99-105., 2006, p. 99-105. Disponível em: < www.researchgate.net/publication/229699564_Handling_of_Rayleigh_and_Raman_Scatter_for_PARAFAC_Modeling_of_Fluorescence_Data_Using_Interpolation > acesso em 22 set 2017.

BAO, L. et al. Fractal analysis in particle dissolution: a review. **Reviews in Chemical Engineering**, v. 30, n. 3, p. 262-287, 2014.

BARROS, N. B.; PIMENTEL, M.; ARAÚJO, M. C. R. Recomendações para calibração em química analítica - parte I. Fundamentos e calibração com um componente (calibração univariada). **Quim. Nova**, v. 25, p. 856-865, 2002.

BARROS, B. N.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. 25 anos de quimiometria no Brasil. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 6, p. 1401 – 1406, 2006. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000600042>>. Acesso em: 25 jul. 2018.

BONFILIO, R. et al. A Discriminating Dissolution Method for Glimpiride Polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 2, p. 794-804, 2012.

BRERETON, R. G., Introduction to multivariate calibration in analytical Chemistry. **Analyst**, v. 125, p. 554, 2000.

CALVO, N. L.; MAGGIO, R. M.; KAUFMAN, T. S. An eco-friendly strategy, using on-line monitoring and dilution coupled to a second-order chemometric method, for the construction of dissolution curves of combined pharmaceutical associations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 3, p. 213-220, 2014.

CARNEIRO, M. E. **Classificação de Lâminas de Madeira de Pinus spp por espectroscopia óptica**. 2008. 94f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Engenharia Florestal) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

CHAN, C. C.; PEARSON, N.; REBELO-CAMERAO, A. **Dissolution Method Validation and Instrument Performance Verification**. New Jersey & Canada, v.1, p. 51- 66. 2004.

CHORILLI, M. et al. Estudo de perfis de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

CONZEN, J.P. **Multivariate Calibration, a practical guide for developing methods in the quantitative analytical chemistry**. Ettlingen, Germany: Bruker Optik GmbH, 2006.

CORREIA, P.; FERREIRA, M. Reconhecimento de padrões por métodos não supervisionados: explorando procedimentos quimiométricos para tratamento de dados analíticos. **Química Nova**, p. 481-487, 2007.

COSTA, A. **Construção dos perfis de dissolução de medicamentos a base de paracetamol associado a cafeína obtidos por regressão por mínimos quadrados parciais**. 2015. 65f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual da Paraíba, 2015.

CRUZ, J. F. M. **Caracterização de gasolinas por espectroscopia FT-Raman**. 2003. 129f Tese (Doutorado em Química) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2003.

DALE, M. M.; HAYLETT, D. G.; **Farmacologia condensada**. 2. ed. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier, 2010.

DALY, J.W.; Caffeine analogs: Biomedical impact. **Cellular and molecular life sciences**. v. 64, n. 16, p. 2153–2169, 2007.

DERRY, C. J.; DERRY, S.; MOORE, R. A. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2014. Disponível em ≤ www.onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD009281.pub3 >. Acesso em: 02 ago. 2018.

ANVISA. **Farmacopeia brasileira**. 5. ed. Brasília, 2010.

FDA. **GUIDANCE for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms**. Rockville: **FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION**, 1997. Disponível em: ≤ <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070237.pdf> > Acesso em: 12 jun. 2018.

FERREIRA, M. M. C. **Quimiometria: conceitos, métodos e aplicações**. Campinas-SP: Editora da Unicamp, 2015.

GENNARO, A. R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koongan, 2004.

GOMES, A. A. **Algoritmo das projeções sucessivas para seleção de variáveis em métodos de calibração de ordem superior**. 2015. 127f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

HOPKE, P. K. The evolution of chemometrics. **Analytica Chimica Acta**, Netherlands, v. 500, p. 365 - 377, dec. 2003. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-2670\(03\)00944-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00944-9) >. Acesso em: 28 set. 2018.

HÖRTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, n. 1-3, p. 75- 87, 2001.

KASSAYE, L.; GENET, G. Evaluation and comparison of In-vitro dissolution Profiles for different brands of amoxicillin capsules. **African Health Science**. v. 13, n. 2, p. 369-375, 2013.

KOHLER, L. F. et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Brazilian Journal of Pharmacy**, v. 90, n. 4, p. 309-315, 2009.

LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 57, n. 3, 273-285, 2005.

LOURENÇÃO, B. C. **Determinação Volumétrica Simultânea de Paracetamol e Cafeína e Ácido Ascórbico e Cafeína em Formulações Farmacêuticas Empregando um Eletrodo Diamante Dopado com Boro**. 2009. 139f. Tese (Doutorado em Química Analítica) - Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2009.

MONZON, C. M. et al. Fast and Efficient Monitoring of Diclofenac Dissolution Profile by CE. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 1, p. 38-43, 2014. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/cpa/2014/00000010/00000001/art00007?crawler=true&mimetype=application/pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2017.

TREVISAN, M. G.; POPPI, R. J. **PARAFAC**: uma ferramenta quimiométrica para tratamento de dados multidimensionais. Aplicações na determinação direta de fármacos em plasma humano por espectrofluorimetria. **Quim. Nova**, v. 28, n. 5, p. 910-920, 2005

MAGGIO, R. M.; RIVERO, M. A.; KAUFMAN, T. S.; Simultaneous acquisition of the dissolution curves of two active ingredients in a binary pharmaceutical association, employment an on-line circulation system and chemometrics-assistance. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 72, p. 51-58, 2013.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de Medicamentos**: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área de farmacêutica. 2003. 127f. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARTENS, H.; NAES, T. **Multivariate calibration**. New York: Wiley, 1996.

MORGANO, M. A. et al. Determinação de proteína em café cru por espectroscopia NIR e regressão PLS. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 1, n. 25, p. 25 - 31, 2005.

MOURÃO, S. C. et al. Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. **International journal of pharmaceutics**, v. 386, n. 1-2, p. 201-207, 2010.

NEVES, A. C. et al. Dissolution testing of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol tablets using near-infrared spectroscopy (NIRS) and multivariate calibration. **Journal of the Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 57, p. 115–119, 2012.

OTTO, M, **Chemometrics - Statics and computer application in Analytical Chemistry**, v.1, p. 120, 1999.

PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N. S.; Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 201, n. 2, p. 131-150, 2000.

PASQUINI, C. Near Infrared Spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. **J. Braz. Chem. Soc.**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 198-219, apr. 2003. Disponível em < <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532003000200006>. > .Acesso em: 28 jul. 2018.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PINTO, L. **Uma metodologia analítica rápida para a quantificação simultânea de estrógenos em água usando HPLC-DAD e calibração de segunda ordem**. 2014. 75f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

PREVITAL, J. S. **Desenvolvimento de procedimentos analíticos para determinação de clotrimazol e diclofenaco utilizando espectrofotometria na região ultravioleta**. 2014. 55f. Dissertação (Mestrado em Metodologias Analíticas) - Universidade Federal da Grande Dourado, Dourado, 2014.

QUEJI, M.D. **Determinação de açúcares simples, ácido málico e compostos fenólicos totais em bagaço de maçã por espectroscopia no infravermelho e método de calibração multivariada**. 2008. 94f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2008.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RODRIGUES, P. O. et al. Equivalência Farmacêutica entre comprimidos propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, p. 16-21, 2006.

SANTOS, J. et al. Avaliação do perfil de dissolução de medicamentos utilizando-se espectroscopia eletrônica multivariada. **Química Nova**, v. 34, n. 9, p. 1575-1581, 2011.

SENA, M. et al. Avaliação do uso de métodos quimiométricos em análise de solos. **Química Nova**, v. 23, p. 547-556, 2000.

SERRA, C. H. R; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, p. 79-88, 2007.

SILVA, A. C. **Um modelo de calibração de segunda ordem para determinação espectrofluorimétrica de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos em bebidas destiladas, Dissertação**. 2015. 69f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

SILVA, J. A. **Regressão dos mínimos quadrados parciais para quantificação de fármacos em associação a partir de teste de dissolução**. 2018. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) - Universidade Estadual da Paraíba, 2018.

SILVA, W. C. **Determinação Simultânea de Paracetamol e Cafeína em Formulações Farmacêuticas Usando Análise por Injeção em Fluxo com Detecção Amperométrica**. 2011. 91f. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Universidade Federal de Uberlândia, 2011.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of instrumental analysis**. São Paulo: Cengage Learning, 2017.

STORPIRTIS, S. et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16,1999.

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. In vitro evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. **Drug Dev. Ind. Pharm**, v. 24, n. 11, p. 123-129, 1998.

TAVARES, C.; SAKATA, R. K. Cafeína para o Tratamento de Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 3, p. 387-401, 2012.

TEXEIRA, K. S. S. **Uso da quimiometria na determinação simultânea do teor dos fármacos em comprimido com dose fixa combinada empregado no tratamento de tuberculose.** 2017. 84f Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.

TROJANOWICZ, M. Recent developments in electrochemical flow detections - A review: Part I. Flow analysis and capillary electrophoresis. **Anal Chim Acta**, v. 653, n.1, p. 36-58, 2009.

USP. **The US Pharmacopeia 36/NF31:** the Official Compendia of Standards, 2013.

VALDERRAMA, P. **Avaliação de figuras de mérito em calibração multivariada na determinação de parâmetros de controle de qualidade em indústria alcooleira por espectroscopia no infravermelho próximo.** 2005. 119f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) - Universidade Estadual de Campinas, 2005.

VIÇOSA, A. L. **Estudo da Utilização de Incrementadores de Dissolução Para Compressão Direta: Enfoque no Desenvolvimento de Medicamentos Genéricos.** 2003. 125f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.