



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

JULIANA ALVES DA SILVA

**REGRESSÃO DOS MÍNIMOS QUADRADOS PARCIAIS PARA
QUANTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS EM ASSOCIAÇÃO A PARTIR DE
TESTE DE DISSOLUÇÃO**

**CAMPINA GRANDE
2018**

JULIANA ALVES DA SILVA

**REGRESSÃO DOS MÍNIMOS QUADRADOS PARCIAIS PARA
QUANTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS EM ASSOCIAÇÃO A PARTIR DE
TESTE DE DISSOLUÇÃO**

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

Orientador: Prof. Dr. José Germano Vêras
Neto.

**CAMPINA GRANDE
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.

S586r Silva, Juliana Alves da.
Regressão dos mínimos quadrados parciais
para quantificação de fármacos em
associação a partir de teste de dissolução [manuscrito] : / Juliana
Alves da Silva. - 2018.
38 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. Fármacos. 2. Dissolução química. 3. Quimiometria. I.
Título

21. ed. CDD 660

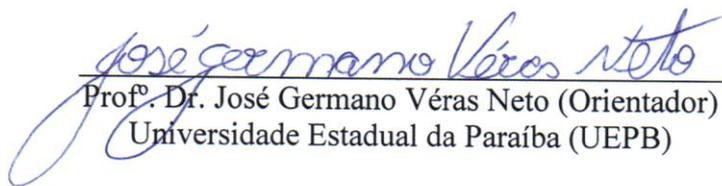
JULIANA ALVES DA SILVA

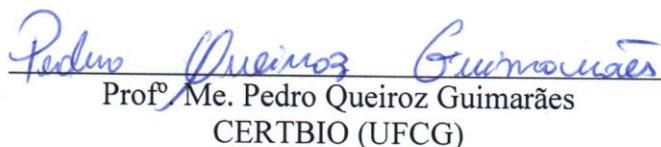
REGRESSÃO DOS MÍNIMOS QUADRADOS PARCIAIS PARA
QUANTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS EM ASSOCIAÇÃO A PARTIR DE
TESTE DE DISSOLUÇÃO

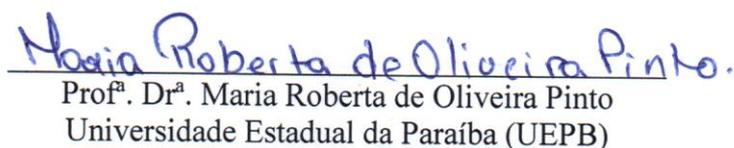
Trabalho de Conclusão de Curso à
Universidade Estadual da Paraíba, como
requisito parcial à obtenção do grau de
Bacharel em Química Industrial.

Aprovada em: 13 / 06 / 2018 .

BANCA EXAMINADORA


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


Prof.^o Me. Pedro Queiroz Guimarães
CERTBIO (UFCG)


Prof.^o Dr.^a Maria Roberta de Oliveira Pinto
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus pais, que me instruíram a me tornar o que sou e por todo esforço e dedicação para alcançar essa conquista, *DEDICO*.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Arimatéia, ex-coordenador do curso de Química Industrial, por todo apoio durante a graduação.

Ao meu Pai Paulo, a minha mãe Francisca, aos meus irmãos Jéssica e Hélder que não mediram esforços para que esse sonho fosse realizado.

Aos meus avós, pela compreensão por minha ausência nas reuniões familiares.

Aos professores do Curso Química Industrial da UEPB, que contribuíram ao longo desses anos, por meio das disciplinas e debates, para meu desenvolvimento profissional.

Ao meu orientador Germano, por todo conhecimento compartilhado ao longo destes anos de pesquisa.

Aos meus amigos de laboratório, em especial Yann, Gabriel, Gizelly e Rossana que sempre estiveram à disposição quando precisei.

Aos meus amigos de classe, em especial Gizelly, Rossana, Bárbara, Ronaldo e Suelly, por toda amizade durante os dias difíceis e por todo apoio, vocês foram muito importantes para essa conquista.

Ao meu amigo Nelson, que compartilhou muito de seus conhecimentos para ajudar na minha formação.

Aos meus amigos, em especial Lisandra, Bruno, Tatianne, Rivonilson, Izabel e Válber por todo apoio nos dias difíceis e por nunca me abandonarem.

Ao meu amigo Joelmir (*in memoriam*) que no início dessa jornada não mediu esforços para ajudar.

À UEPB, pela bolsa concedida.

*“A gratidão é a virtude das almas
nobres.”*

Esopo

RESUMO

A dor é uma experiência abstrata própria de cada indivíduo que na maioria das vezes pode ser tratado com analgésicos ou antiinflamatórios. Dessa forma a indústria farmacêutica busca metodologias para uniformizar o conteúdo e dentre as alternativas viáveis está o teste de dissolução. Todavia, nas farmacopeias é difícil encontrar testes de dissolução para medicamentos em associação. Assim, o objetivo deste trabalho foi quantificar medicamentos com fármacos associados por meio de estudo de matrizes de dissolução utilizando calibração multivariada. As soluções de fármacos foram analisadas por espectroscopia na região do ultravioleta em espectrofotômetro de absorção molecular UV-Vis-NIR da Perkin Elmer, modelo Lambda 750. Para obtenção dos modelos quimiométricos foi aplicado o *software* Unscrambler, versão 9.8. Os melhores modelos para a associação dos fármacos são: os dados brutos foram os que obtiveram os melhores resultados usando PLS para a cafeína e para o paracetamol, já para o diclofenaco sódico os melhores resultados foram obtidos quando utilizou-se derivada Savitzky-Golay com janela de 5 pontos. Sendo uma boa alternativa a utilização da espectroscopia da região do ultravioleta, pois é barata quando comparada a cromatografia, além de ser um técnica pouco laboriosa.

Palavras-Chave: Dissolução. Fármacos. Quimiometria.

¹ Aluna de Graduação em Química Industrial na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

Email: juliana_alvesdasilva@hotmail.com

ABSTRACT

Pain is an abstract experience typical of each individual that most of the time can be treated with analgesics or anti-inflammatories. In this way the pharmaceutical industry seeks methodologies to standardize the content and among the viable alternatives is the dissolution test, however, in pharmacopoeias it is difficult to find dissolution tests for associated drugs. Thus, the objective of this work is to quantify drugs with associated drugs by means of study of dissolution matrices using multivariate calibration. The drug solutions were analyzed by ultraviolet spectroscopy in the Perkin Elmer UV-Vis-NIR molecular absorption spectrophotometer, model Lambda 750. To obtain the chemometric models, chemometric models were applied in the software Unscrambler, version 9.8. The best models for the association of drugs are: the raw data were the ones that obtained the best results using PLS for caffeine and paracetamol, and for diclofenac sodium the best results were obtained when using the Savitzky-Golay derivative with 5 points.

Keywords: Dissolution. Drugs. Chemometrics.

SUMÁRIO

1. Introdução	9
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3. Fundamentação Teórica	12
3.1 Dor.....	12
3.2 Analgésicos.....	12
3.3 Associação de fármacos.....	13
3.3.1 Paracetamol, Cafeína, Carisoprodol e Diclofenaco sódico	14
3.4 Dissolução de Fármacos	17
3.5 Espectrofotometria da Região do Ultravioleta	19
3.6 Quimiometria.....	20
3.6.1 Regressão por mínimos quadrados parciais.....	21
4. Metodologia	22
4.1 Padrões e amostras.....	22
4.2 Equipamentos	22
4.3 Ensaio de dissolução.....	23
4.4 Amostras de calibração.....	23
4.5 Tratamento dos dados.....	25
5. Resultados e Discussão	26
5.1 Tratamento de dados.....	26
6. Conclusão	34
Referências	35

1. INTRODUÇÃO

A dor foi conceituada pela Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tais danos” (CARVALHO, 2015). É, portanto, uma experiência abstrata e própria de cada indivíduo, podendo ser alterada por fatores sensoriais, cognitivos e emocionais, que na maioria das vezes é tratado com analgésicos ou anti-inflamatórios (ELY, 2014).

Para garantir uma melhor qualidade no medicamento fabricado, a indústria utiliza de ferramentas que garantam a ação prevista do medicamento por meio do controle da qualidade, dentre eles está à uniformidade de conteúdo. Para um fármaco ser absorvido através de sua forma farmacêutica sólida administrada por via oral, dependerá da forma de liberação, e de sua solubilização em condições fisiológicas a qual será submetido, fazendo-se da necessidade de um estudo de dissolução.

Atualmente o teste de dissolução é usado como uma importante ferramenta para o controle de qualidade de fármacos em diferentes estágios da sua produção. Inicialmente, determina o efeito da formulação e mudanças no desempenho do produto, com a finalidade da otimização, garantindo a fabricação de produtos consistentes. No decorrer da produção, será importante para que os lotes liberados estejam com suas propriedades de dissolução constantes durante o período de vida útil.

Normalmente, os testes de dissolução são descritos nas farmacopeias para apenas um dos fármacos no medicamento. Entretanto, 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. Assim sendo, são necessários estudos que permitam avaliar a combinação de fármacos presente no medicamento, além da inércia dos excipientes.

Inúmeras pesquisas vêm sendo realizadas visando medicamentos que sejam mais eficazes no tratamento de dores diversificadas. Um alvo desse estudo são os analgésicos e anti-inflamatórios, para que em associação potencializem seu efeito sinérgico e minimizem os efeitos adversos, uma vez que serão utilizadas doses menores de cada fármaco. Porém a maioria das farmacopeias não descreve testes de dissolução para medicamentos em associação e o método analítico estabelecido para controle de qualidade da dissolução é a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), todavia, seu uso requer um alto custo operacional,

reagentes e manutenção, sendo necessária a busca de novas alternativas que seja capaz de avaliar associações de maneira mais econômica e menos laboriosa.

Desta forma, trabalhos como o de Neves et al. (2012), no qual as conclusões indicam que a aplicação de Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR- *Near Infrared*) e técnicas de calibração multivariada no controle de qualidade de medicamentos, principalmente para estudar ensaio de dissolução de fármacos em comprimidos, é eficiente e confiável (DE OLIVEIRA NEVES *et al.*, 2012). Em adição, Calvo et al. (2014) construíram e compararam os perfis de dissolução dos comprimidos em associação com aproximação de diluição on-line/UV acoplados a resolução de curvas multivariadas, confirmando que se trata de uma ferramenta poderosa e versátil para conquistar uma melhor compreensão da qualidade de um produto farmacêutico que contém mais de um fármaco e excipientes (CALVO *et al.*, 2014).

Assim, neste trabalho pretende-se utilizar métodos de calibração multivariada para estudar a porcentagem de fármaco dissolvido versus o tempo de analgésicos com fármacos associados (paracetamol, diclofenaco sódico, carisoprodol e cafeína), referência, similar e genérico, por meio de obtenção de dados tridimensionais, como absorção, comprimento de onda em relação ao tempo, utilizando a região Espectroscopia UltraVioleta (UV).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Predizer as quantidades de fármacos em diferentes tempos a partir da dissolução de medicamentos com fármacos associados utilizando métodos quimométricos.

2.2 Objetivos Específicos

- Selecionar técnicas quimiométricas para tratamento dos dados espectroscópicos nas regiões UV, tais como técnicas de pré-processamentos (derivada Savitzky-Golay, suavizações, ajuste de linha de base, dentre outros);
- Verificar equivalência farmacêutica dos medicamentos selecionados, entre referência, genéricos e similares.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DOR

A dor pode ser influenciada por uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo o uso de medicamentos apenas uma estratégia multiprofissional. Assim, a dor terá de ter uma avaliação minuciosa para tratamento subsequente, podendo ser classificada como dor crônica ou dor aguda. A dor crônica é uma dor permanente, durando por muitos dias, mesmo quando a lesão foi curada. Já a dor aguda, permanecerá por minutos ou por alguns dias, em geral irá desaparecer gradativamente até a lesão ser curada (CARVALHO, 2015). Porém, se não houver um tratamento adequado da dor aguda, os sintomas irão persistir transformando-se em dor crônica (ORR *et al.*, 2017).

Uma vez que existe uma grande variedade da resposta do paciente à administração de analgésicos, há a necessidade de um intervalo de tempo para ministração das doses farmacológicas, visto que cada indivíduo irá responder de uma maneira diferente. Alguns fatores podem ser destacados como a sensibilidade à dor do paciente, intensidade, idade, tolerância à dor, a cinética do fármaco e a administração de outros fármacos simultaneamente (GORDON *et al.*, 2004).

Pesquisas têm sido desenvolvidas para buscando medicamentos mais eficazes no tratamento de variados tipos de dores, desta forma a classe de fármacos que merece destaque são os analgésicos. Com o objetivo de potencializar a ação analgésica, estuda-se a associação de dois ou mais medicamentos tendo efeito sinérgico no tratamento do paciente, minimizando os efeitos adversos, visto que, as doses ministradas serão menores (CARVALHO, 2015).

3.2 ANALGÉSICOS

Seu mecanismo de ação se baseia na diminuição ou interrupção das vias de transmissão nervosa. São frequentemente utilizados para alívio de dores de diversas intensidades. Essa classe medicamentosa se divide em outras subclasses, de acordo com seus mecanismo e diferentes propriedades, como os opióides e anti-inflamatórios-não-estereóides AINE's.

O tratamento da dor baseia-se na sua intensidade, dessa forma a Organização Mundial da Saúde (OMS) com o objetivo de auxiliar os profissionais no controle da dor dos pacientes, criou uma escada analgésica, sugerindo a organização e padronização do tratamento. Vale ressaltar que na escada analgésica está contida a classe de fármacos e não os medicamentos a serem utilizados (CARVALHO, 2015).

Figura 1- Escada analgésica.



Fonte: Brasil, 2001.

3.3 ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

Em termos dos critérios de avaliação de testes de dissolução as farmacopeias são omissas por considerarem que como a técnica padrão é a cromatografia e esta permite uma separação de todos os componentes do medicamento. Entretanto, um dos grandes problemas esta técnica é o alto custo dos equipamentos e sua manutenção (NASCIMENTO, 2005). Além disso, o próprio efeito sinérgico como potencializador da ação farmacológica do medicamento (Medeiros), também pode afetar a dissolução, bem como ser conduzidas em condições distintas e promover uma liberação em tempos significativamente distintos.

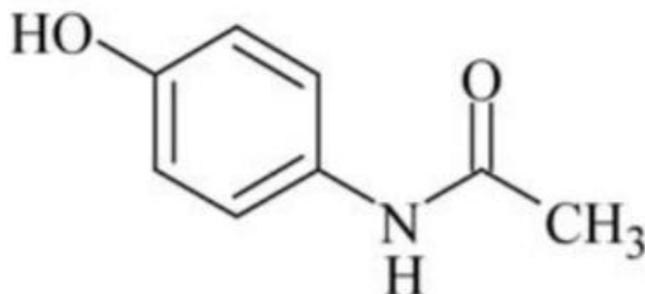
Diversos medicamentos possuem associação de fármacos, marcadamente os analgésicos, que possuem largo uso na população, inclusive por ser de livre comercialização devido a prescindir de receituário médico. O uso de associações melhora a eficácia e segurança, quando comparados com o uso individual, e são indicados para o tratamento da dor intensa a moderada. Dentre os analgésicos disponibilizados no mercado brasileiro, alguns se destacam pelo massivo uso pela população, como por exemplo:

3.3.1 PARACETAMOL, CAFEÍNA, CARISOPRODOL E DICLOFENACO SÓDICO

Paracetamol

O paracetamol, também conhecido como N-acetil-p-amino-fenol é um pó cristalino branco, inodoro, com um sabor levemente amargo, é ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente, facilmente solúvel em etanol, solúvel em hidróxido de sódio, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico. Sua fórmula molecular é $C_8H_9NO_2$, Figura 2, com peso molecular 151,16 g/mol (ANVISA, 2010).

Figura 2- Fórmula estrutural do paracetamol.



Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

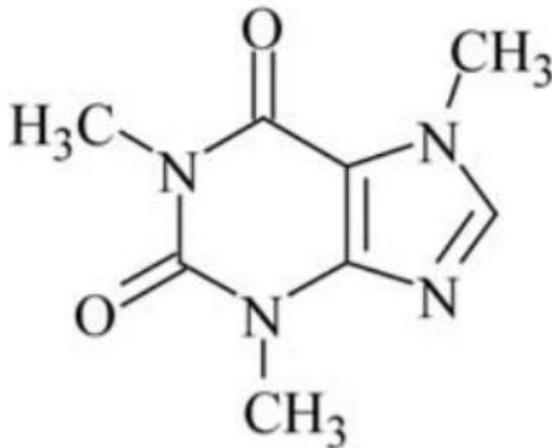
O paracetamol tornou-se o analgésico-antipirético mais amplamente usado no mundo, devido à sua excelente relação risco-benefício e seu fraco potencial para interações medicamentosas prejudiciais em doses padrão (BANNWARTH E PEHOURCQ, 2003). É um potente inibidor da cicloxigenase no sistema nervoso central e, em menor grau, bloqueia a geração dos impulsos de dor na periferia. Sua ação periférica também se deve à inibição da síntese de prostaglandinas e à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam os receptores de dor por estimulação química ou mecânica (SAÚDE, 2000).

Cafeína

A cafeína também conhecida por 1,3,7-trimetilxantina ou 3,7-Diidro-1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6-diona, caracteriza-se por ser um pó branco ou cristais aciculares brancos e brilhantes, podendo sublimar facilmente sob a ação do calor é inodoro e de sabor amargo. A cafeína é uma base fraca, ligeiramente solúvel em água e etanol, facilmente solúvel em

clorofórmio e pouco solúvel em éter etílico. Sua fórmula estrutural é $C_8H_{10}N_4O_2$ (Figura 3) com peso molecular 194,19 g/mol (ANVISA, 2010; COSTA, 2015) .

Figura 3- Fórmula estrutural da cafeína.



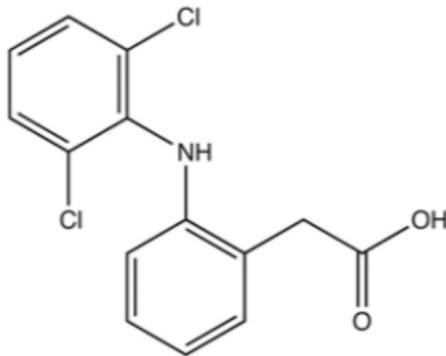
Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

A 1,3,7-trimetilxantina é o estimulante do sistema nervoso central (SNC) mais consumido em escala mundial. Possui a capacidade de contrariar a fadiga e aumentar a vigiância, a velocidade de reação, o processamento de informações, a excitação e a atividade motora (VAN KOERT *et al.*, 2018), desta forma tende a corrigir a sonolência provocada pelo carisoprodol (SAÚDE, 2000).

Diclofenaco sódico

Dentre os medicamentos antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), encontra-se o 2- [2 - [(2,6-diclorofenil) amino] fenil] acetato, popularmente conhecido como diclofenaco sódico (Figura 4). Possui sabor desagradável e pode causar irritação gástrica, sua principal finalidade como analgésico é atuando na redução da dor e inflamação, em condições médicas, como artrite reumatóide, espondilite anquilosante e osteoartrite (MOURÃO *et al.*, 2010; M MONZON *et al.*, 2014).

Figura 4- Estrutura molecular do diclofenaco sódico.

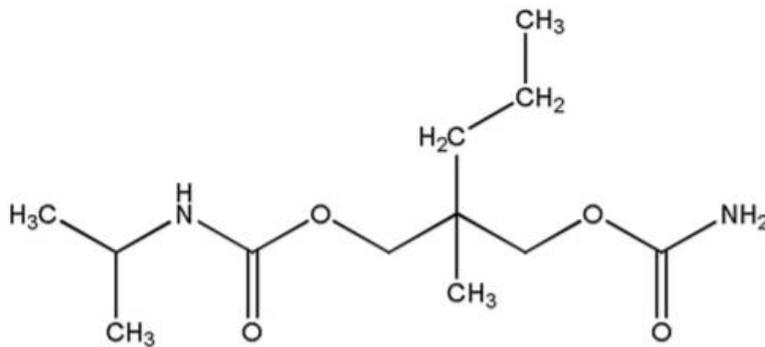


Fonte: M Monzon, 2014.

Carisoprodol

Carisoprodol, (RS)-2-[(aminocarbonil) oximetil-2-metilpentil isopropilcarbamato (Figura 5), é um relaxante muscular e analgésico comercializado sem prescrição médica. Contudo, os pacientes correm riscos de dependência, toxicidade e abstinência, que estão associados ao seu metabólito ativo meprobamato (ACHARYA *et al.*, 2016).

Figura 5- Estrutura molecular do Carisoprodol



Fonte: Acharya, 2016.

O modo de ação pelo qual o carisoprodol alivia o espasmo muscular agudo, é relacionado com o fato de deprimir preferencialmente os reflexos polissinápticos, mostrando eficácia no tratamento do desconforto decorrente do espasmo muscular esquelético. Em altas doses pode haver inibição dos reflexos monossinápticos (SAÚDE, 2000).

3.4 DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS

Outras vias de administração de fármacos têm sido estudadas, porém a via oral continua sendo a mais utilizada. Rui Manadas e colaboradores citaram em seu trabalho que as formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada estão conquistando uma relevância cada vez maior, quer pelas suas vantagens ao nível da aceitação por parte do paciente, quer pelas vantagens terapêuticas que apresentam (MANADAS *et al.*, 2002).

No âmbito industrial torna-se significativo o uso de análises do controle de qualidade, a fim de proporcionar uma qualidade superior ao medicamento produzido. Em relação a indústria farmacêutica, a questão da segurança do medicamento por um rigoroso sistema de avaliação da qualidade de produto se reveste de importância ainda maior. Isto se explica pelo iminente risco para a saúde do consumidor, inclusive o de morte, podendo destacar como exemplo, a questão dos desvios das condições de tempo de liberação do fármaco em termos da necessidade imediata do tratamento do paciente.

Dessa forma, testes de dissolução são essenciais no controle da qualidade de medicamentos, pois permite, por ensaios *in vitro* avaliar a disponibilidade do fármaco *in vivo*, objetivando analisar a liberação do fármaco contido ou não em sua forma farmacêutica, para um meio semelhante ao fluído corporal. Os estudos de dissolução representam uma ferramenta fundamental para várias etapas do processo de desenvolvimento farmacotécnico, para determinação de variáveis apropriadas na produção, na formulação dos produtos, no controle de qualidade, no estabelecimento da correlação *in vivo/in vitro* e em assuntos regulatórios (SILVEIRA, 2009).

Pode-se definir dissolução de forma sucinta, como o processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e ficará disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução é um teste físico de natureza destrutiva, onde o fármaco passará para sua forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste (MARCOLONGO, 2003). A dissolução pode ser prejudicada pela própria formulação do medicamento, como por exemplo, os excipientes utilizados, além de variadas técnicas de fabricação. Assim, formulações farmacêuticas sólidas de modo geral, podem apresentar problemas na biodisponibilidade e bioequivalência (DE BRUM *et al.*, 2012).

Segundo o glossário de definições legais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003, pode-se definir biodisponibilidade como sendo a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo

em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (Anvisa, 2003). Mediante a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001 pode-se definir bioequivalência como a demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (SAÚDE, 1999).

Utilizando a classificação biofarmacêutica proposto por Gordon Amidon e colaboradores é possível determinar especificações de dissolução *in vitro* e prever com nitidez a correlação *in vivo/in vitro*, assumindo que tanto a solubilidade quanto a permeabilidade são parâmetros relevantes que controlam a absorção dos fármacos (AMIDON *et al.*, 1995), podendo ser subdivididos em quatro classes:

-Classe I: fármacos com alta solubilidade e alta permeabilidade, compostos desta classe são rapidamente solubilizados e rapidamente transportados através da parede do trato gastro intestinal (TGI). Ensaio de dissolução para as formulações de liberação imediata de fármacos pertencentes à esta classe necessitam apenas da verificação de que o fármaco é de fato rapidamente liberado da sua forma farmacêutica num meio aquoso (MANADAS *et al.*, 2002).

-Classe II: fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade, a dissolução pode ser considerada o passo limitante da velocidade de absorção e uma importante correlação *in vitro/in vivo* é esperada, ressaltando que a absorção desses fármacos geralmente é menor do que os da classe I. Para fármacos dessa categoria são recomendados perfis de dissolução em diferentes meios (ANVISA, 2002).

-Classe III: fármacos com alta solubilidade e baixa permeabilidade, neste caso a permeabilidade que irá controlar a absorção. Da mesma maneira que os fármacos pertencentes a classe I, os fármacos pertencentes a classe III, são rapidamente dissolvidos e o critério do ensaio deve ser a liberação do fármaco em um meio aquoso dentro de um intervalo de tempo pré-determinado, sendo desejado essa rápida dissolução para maximizar o tempo de contato entre o fármaco absorvido e a mucosa de absorção (MANADAS *et al.*, 2002).

-Classe IV: fármacos com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, compostos dessa classe apresentam notáveis problemas para administração oral. Semelhante à classe II, problemas de absorção podem ser relacionados a má formulações, causando influência negativa para a absorção do fármaco no trato gastro intestinal (MANADAS *et al.*, 2002).

Assim, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica tem a finalidade de fornecer uma ferramenta de regulamentação capaz de substituir estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro* precisos, dessa forma haverá redução no tempo e custo no processo de produção de medicamentos, tanto diretamente como indiretamente, além do mais reduzirá o número de indivíduos sadios expostos a doses de medicamentos (LENNERNÄS E ABRAHAMSSON, 2005).

De modo geral, a dissolução do fármaco citado pode ser analisada por meio de medidas espectrométricas na região do ultravioleta. Neste sentido, mede-se a liberação do fármaco por meio do acompanhamento do sinal de absorvância da solução em que será dissolvido em um dado comprimento de onda. Entretanto, quando da associação de fármacos o acompanhamento da medida por apenas um comprimento de onda não é tecnicamente viável, bem como, a necessidade de medidas em diferentes tempos. Assim sendo, as medidas de absorvância devem ser acompanhadas pela obtenção de uma dada região espectral, o que acarreta em um grande conjunto de dados multivariados, que não podem ser analisados diretamente sem o auxílio da Quimiometria.

3.5 ESPECTROFOTOMETRIA DA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA

A interação da matéria com a radiação ultravioleta pode gerar informações químicas, baseada em transições eletrônicas. Dessa forma, átomos e moléculas passam de um estado de energia mais baixo (estado fundamental) para um estado de energia maior (estado excitado). A luz ultravioleta é a radiação eletromagnética com comprimento de onda entre 180 e 400 nanômetros (nm).

A absorção de energia irá depender da estrutura eletrônica da molécula, e por isso, a espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta tem ampla aplicação na caracterização de diversas espécies orgânicas e inorgânicas. Como a energia absorvida é quantizada, o espectro de uma única transição eletrônica deveria corresponder a uma linha discreta. Esta previsão não se confirma, uma vez que a absorção eletrônica se sobrepõe a subníveis rotacionais e vibracionais; assim, um espectro de UV-Vis tem o aspecto de uma banda (PAVIA *et al.*, 2010; SKOOG *et al.*, 2017).

As principais características de uma banda de absorção correspondem ao valor de comprimento de onda em que ocorre a máxima absorção de energia e sua intensidade. Este comprimento de onda corresponde ao comprimento de onda da radiação cuja energia é igual à

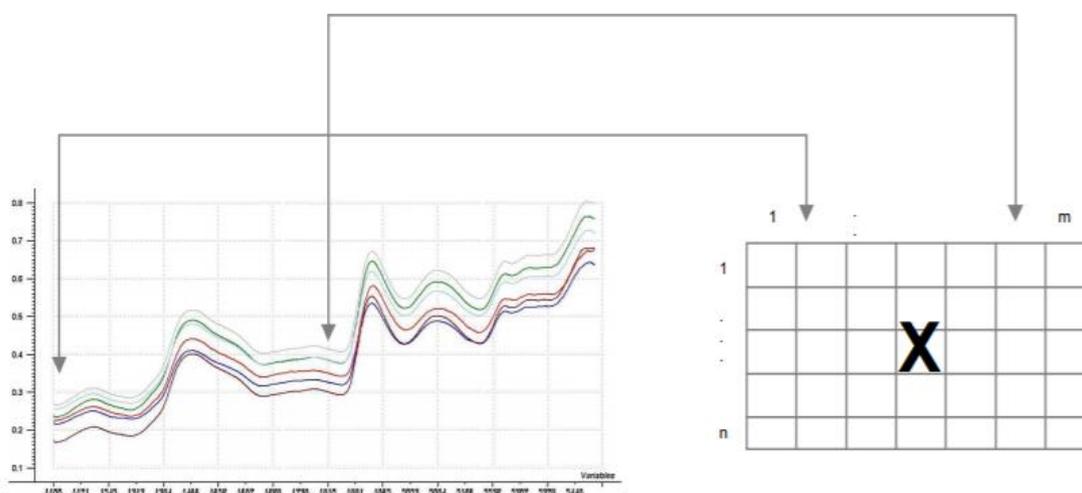
necessária para que ocorra a transição eletrônica. E a intensidade depende, principalmente, da interação entre a energia incidente e o sistema eletrônico (SKOOG *et al.*, 2017).

3.6 QUIMIOMETRIA

O termo quimiometria foi proposto no final dos anos 70 com a finalidade de descrever técnicas e operações associadas ao tratamento matemático e à interpretação de dados químicos univariados e multivariados, com a finalidade de planejar ou selecionar procedimentos ótimos de medidas e experimentos e extrair o máximo da informação química relevante, com a análise dos dados. A área da química em que a quimiometria ganhou maior destaque foi a química analítica (FERREIRA, 2008; SENA, 2005). Dentro da química analítica a quimiometria contribuiu fortemente para a espectroscopia molecular.

Para que o tratamento quimiométrico possa ser aplicado, é necessário que os dados do sistema analisado estejam organizados em matrizes. Os espectros individuais das amostras são dispostos em uma matriz \mathbf{X} ($n \times m$), na qual as linhas representam às amostras e as colunas são aos valores de medidas de intensidade em cada comprimento de onda, denominadas de variáveis independentes (CARNEIRO, 2008). A Figura 6 representa a matriz \mathbf{X} :

Figura 6- Representação de uma matriz \mathbf{X} .



Fonte: Carneiro, 2008.

Pode-se dividir a quimiometria em: reconhecimento de padrão, calibração multivariada, planejamento e otimização dos experimentos. Todavia, em consequência da complexidade dos dados torna-se necessário o uso de pré-processamentos de dados capazes de remover os

efeitos aditivos e multiplicativos do sinal analítico com a finalidade de melhorar as respostas quimiométricas dos espectros (ALMEIDA, 2015). Vale destacar que em técnicas de calibração multivariada, duas ou mais medidas instrumentais estão relacionados com a propriedade de interesse. Dentre as vantagens da calibração multivariada torna-se importante enfatizar que a mesma permite modelagem de interferentes juntos com o analito de interesse (NASCIMENTO, 2016), tendo como objetivo do modelo construído realizar previsão das concentrações ou propriedades desconhecidas a partir de respostas obtidas de novas amostras (TEÓFILO, 2013).

Existem diversas técnicas de calibração multivariada utilizadas para desenvolver modelos matemáticos de calibração, tais como: regressão multilinear (MLR- *Multi Linear Regression*), regressão por componentes principais (PCR- *Principal Component Regression*) e regressão por mínimos quadrados parciais (PLS- *Partial Least Squares Regression*). Nesse trabalho foi aplicado apenas a técnica de calibração multivariada de primeira ordem utilizando a regressão por mínimos quadrados parciais- PLS.

3.6.1 REGRESSÃO POR MÍNIMOS QUADRADOS PARCIAIS

O modelo de calibração multivariada mais empregado é a regressão por mínimos quadrados parciais. Este modelo tem como objetivo prever os valores de \mathbf{Y} a partir dos valores de \mathbf{X} , além de descrever a relação que existe entre dois conjuntos de dados, sendo muito utilizada para analisar dados fortemente correlacionados e ruidosos, é capaz de trabalhar com um grande número de variáveis na matriz \mathbf{X} e relacioná-las com diversas variáveis respostas presentes na matriz \mathbf{Y} (WOLD *et al.*, 2001).

A regressão PLS decompõe as duas matrizes de dados \mathbf{X} e \mathbf{Y} , como produto entre um conjunto de fatores ortogonais, chamados de scores e um conjunto de loadings. A matriz de variáveis independentes \mathbf{X} é decomposta segundo a equação 1 e a matriz \mathbf{Y} é decomposta segundo a Equação 2.

$$\mathbf{X} = \mathbf{P} \cdot \mathbf{T} + \mathbf{E} \quad (1)$$

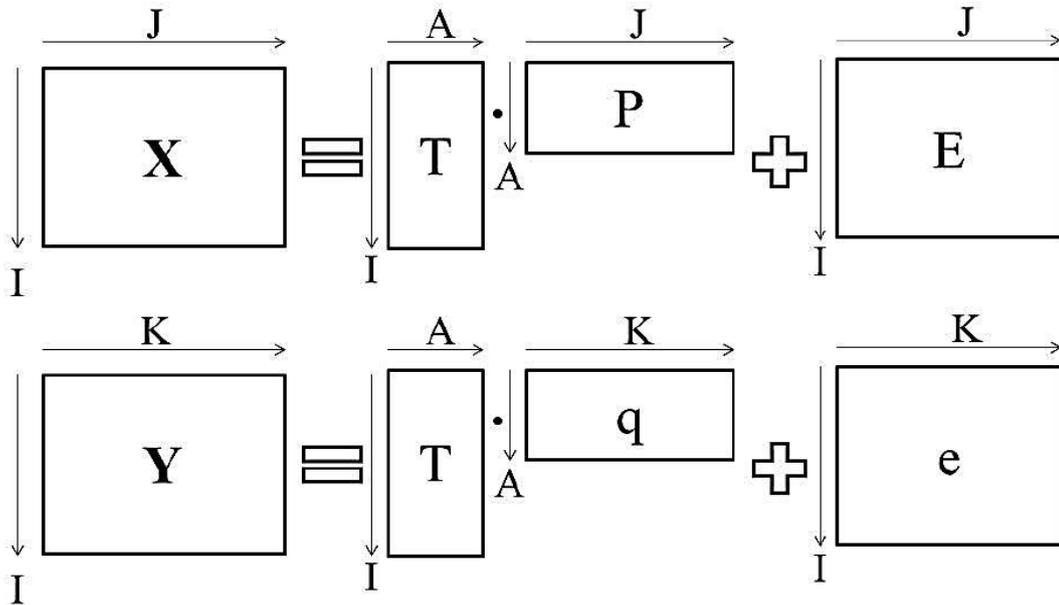
$$\mathbf{Y} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{q} + \mathbf{e} \quad (2)$$

Onde \mathbf{T} é a matriz dos scores, \mathbf{P} e \mathbf{q} são matrizes de loadings para matrizes \mathbf{X} e \mathbf{Y} , respectivamente. As matrizes \mathbf{E} e \mathbf{e} contém os resíduos que apareceram na decomposição das matrizes de dados originais. O produto entre \mathbf{T} e \mathbf{q} aproxima-se dos dados (NASCIMENTO, 2016).

Na etapa de previsão os novos valores de \hat{Y} preditos segundo a Equação 3 (WOLD *et al.*, 2001), onde \mathbf{B} é a matriz diagonal contendo os coeficientes de regressão.

$$\hat{Y} = X_{\text{amostras}} \cdot B \quad (3)$$

Figura 7 – Decomposição das matrizes X e Y na regressão PLS.



Fonte: Nascimento, 2016.

4. METODOLOGIA

4.1 PADRÕES E AMOSTRAS

Os padrões dos fármacos utilizados para realização deste trabalho foram obtidos na Henrifarma (São Paulo) e na Farmácia Roval (Campina Grande). Para construção das amostras de predição os medicamentos foram adquiridos nas farmácias locais da cidade de Campina Grande-PB, sendo genérico (5 lotes), referência (5 lotes) e similar (5 lotes), totalizando 15 amostras.

4.2 EQUIPAMENTOS

Na execução deste trabalho foram utilizados o Dissolutor Nova Ética, modelo 299; balança analítica; espectrofotômetro UV-Vis-NIR da Perkin Elmer, modelo Lambda 750.

4.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

A realização dos experimentos seguiu as recomendações das Farmacopeias Brasileira e Americana, porém as mesmas não trazem testes de dissolução para a associação de fármacos (paracetamol, cafeína, carisoprodol e diclofenaco sódico) cabendo adaptações mediante testes em diferentes concentrações e diferentes meios de dissolução, dentre os meios de dissolução testados o meio que apresentou melhores respostas espectrais foi o ácido clorídrico na concentração de $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$.

O ensaio de dissolução foi realizado em cubas contendo 900 mL de ácido clorídrico (HCl) a $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$, utilizando o aparato 2 (pás), na velocidade de agitação de 50 rpm durante 45 min. A temperatura foi mantida constante em $37 \text{ }^\circ\text{C}$ (ANVISA, 2010). Após a estabilização da temperatura, em cada cuba foi adicionado um comprimido, da associação citada anteriormente, onde cada lote foi realizado em duplicata.

Em tempos pré-determinados (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 e 45 min), foram coletadas alíquotas de 5 mL do meio de dissolução, este volume não foi repostado. Filtrou-se essa alíquota através de um filtro de membrana $0,45 \mu\text{m}$. Em seguida, $250 \mu\text{L}$ do filtrado foi diluído em um balão volumétrico de 10 mL, sendo seu volume completado com a mesma solução do meio de dissolução. Sucessivamente as amostras foram submetidas ao espectrofotômetro UV-Vis-NIR na faixa de 190 a 300 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Todo o procedimento foi realizado em triplicata.

4.4 AMOSTRAS DE CALIBRAÇÃO

Para construção do modelo de calibração empregou-se um planejamento de misturas do tipo fatorial completo com três níveis e quatro fatores (Tabela 1) com o padrão dos fármacos, utilizando o *software* Statistica versão 9, em que possuem três níveis de concentração (-10%, 0% e +10%) de acordo com as quantidades estabelecidas na bula do medicamento citado anteriormente.

Tabela 1: Níveis de concentração do planejamento de misturas.

Nível de concentração	-10%	0	+10%
Paracetamol (mgL^{-1})	270	300	330
Carisoprodol (mgL^{-1})	112.5	125	137.5
Diclofenaco sódico (mgL^{-1})	45	50	55
Cafeína (mgL^{-1})	27	30	33

Fonte: autor.

Com base nos níveis das variáveis de trabalho foi construído a matriz de misturas dos medicamentos a base de cafeína, paracetamol, diclofenaco sódico e carisoprodol (Tabela 2).

Tabela 2: Matriz de misturas dos fármacos.

<i>ENSAIO</i>	<i>CAFEÍNA</i>	<i>CARISOPRODOL</i>	<i>DICLOFENACO SÓDICO</i>	<i>PARACETAMOL</i>
1	-	-	-	-
2	-	-	-	0
3	-	-	-	+
4	-	-	0	-
5	-	-	0	0
6	-	-	0	+
7	-	-	+	-
8	-	-	+	0
9	-	-	+	+
10	-	0	-	-
11	-	0	-	0
12	-	0	-	+
13	-	0	0	-
14	-	0	0	0
15	-	0	0	+
16	-	0	+	-
17	-	0	+	0
18	-	0	+	+
19	-	+	-	-
20	-	+	-	0
21	-	+	-	+
22	-	+	0	-
23	-	+	0	0
24	-	+	0	+
25	-	+	+	-
26	-	+	+	0
27	-	+	+	+
28	0	-	-	-
29	0	-	-	0
30	0	-	-	+
31	0	-	0	-
32	0	-	0	0
33	0	-	0	+
34	0	-	+	-
35	0	-	+	0
36	0	-	+	+
37	0	0	-	-
38	0	0	-	0
39	0	0	-	+
40	0	0	0	-
41	0	0	0	0
42	0	0	0	+
43	0	0	+	-
44	0	0	+	0
45	0	0	+	+
46	0	+	-	-
47	0	+	-	0

48	0	+	-	+
49	0	+	0	-
50	0	+	0	0
51	0	+	0	+
52	0	+	+	-
53	0	+	+	0
54	0	+	+	+
55	+	-	-	-
56	+	-	-	0
57	+	-	-	+
58	+	-	0	-
59	+	-	0	0
60	+	-	0	+
61	+	-	+	-
62	+	-	+	0
63	+	-	+	+
64	+	0	-	-
65	+	0	-	0
66	+	0	-	+
67	+	0	0	-
68	+	0	0	0
69	+	0	0	+
70	+	0	+	-
71	+	0	+	0
72	+	0	+	+
73	+	0	-	-
74	+	+	-	0
75	+	+	-	+
76	+	+	0	-
77	+	+	0	0
78	+	+	0	+
79	+	+	+	-
80	+	+	+	0
81	+	+	+	+

Fonte: autor.

4.5 TRATAMENTO DOS DADOS

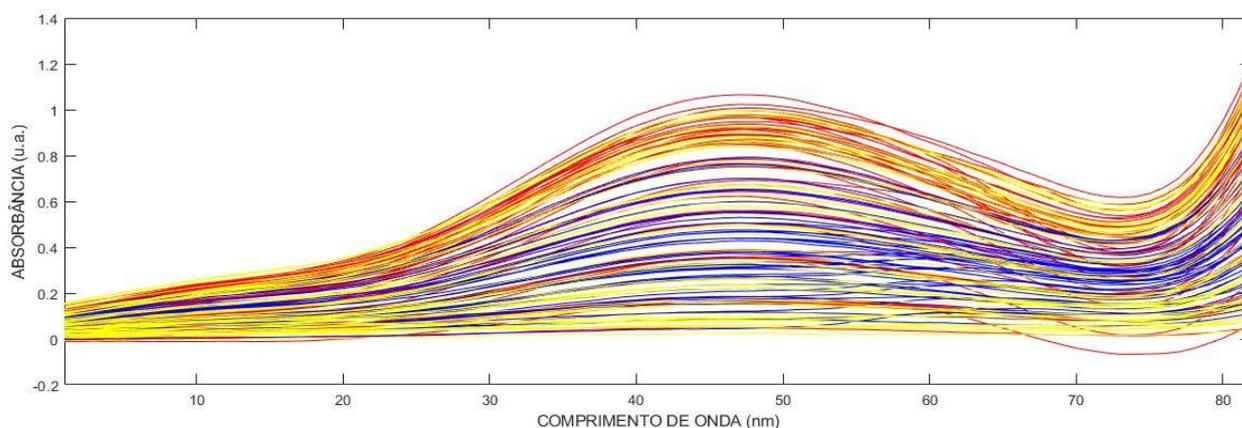
Com os dados obtidos construiu-se o modelo de calibração multivariada pela técnica de regressão PLS por meio do *software* Unscrambler, versão 9.8. As amostras de treinamento foram obtidas pelo planejamento de misturas (81) e as amostras de testes foram adquiridas no comércio local (15). Como já mencionado é importante o pré-processamento de dados, pois o mesmo irá melhorar o sinal analítico destacando informações possivelmente omitidas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os espectros UV adquiridos estão apresentados na Figura 7, é possível observar que o perfil espectral dos medicamentos é equivalente, tanto para os de referência, similar e genérico. Fazendo-se necessário a construção de um modelo de calibração multivariada, para o presente trabalho escolheu-se a técnica de regressão por mínimos quadrados (PLS), com a finalidade de prever a quantidade de cada fármaco disponível nos tempos pré-determinados.

Houve a necessidade de selecionar uma faixa espectral, uma vez que o espectro possuía sinal com alta absorbância, dessa forma a região de trabalho foi de 209 a 290 nm, nessa faixa não foi possível a determinação do carisoprodol, uma vez que ele não possui absorbância na região do ultravioleta. Cada espectro de amostra foi coletado em triplicata para reduzir quaisquer efeitos dependentes do equipamento.

Figura 8- Espectros UV brutos das amostras de comprimidos de referência (vermelho), similar 1 (azul) e genérico (amarelo).



Fonte: autor

5.1 TRATAMENTO DE DADOS

O uso de pré-processamento nos dados UV tem a finalidade de reduzir fontes de variação não informativas e tratar a matriz de dados para obter cálculos satisfatórios antes da modelagem, destacando-se: a suavização dos espectros (*Smoothing*), que reduz a razão sinal/ruído, sendo associado a 1ª derivada de Savitzky-Golay que é comumente utilizada para eliminar sinais e alterações da linha de base sem importância, além de acentuar características mais importantes, podendo também ser associada a média móvel aplicada para reduzir o número de variáveis. Com o propósito de corrigir o espalhamento é frequentemente usado a correção de espalhamento multiplicativo (*Multiplicative Scattering Correction-MSC*), variação padrão normal (*Standard Variation Normal-SNV*) e a técnica chamada de Noise, na

tradução literal significa ruído, é aplicada para corrigir o efeito do ruído no espectro, isto é, quando possui variações aleatórias no espectro não representando informação relevante de banda e nem de absorvância química. Posteriormente ao uso dos pré-processamentos foi realizada a análise dos dados gerados, dessa forma os melhores resultados serão explanados no presente trabalho.

Para validação dos modelos construídos foi empregado o método da validação cruzada *cross validation*, tendo como objetivo verificar a capacidade de predição do modelo e garantir predições confiáveis. Durante a etapa de validação dois fatores devem ser avaliados: o número de componentes principais ou variáveis latentes e a detecção de amostras anômalas que diferem da maioria das outras amostras, chamada também de “*outliers*”(NASCIMENTO, 2016). Desta forma, foi necessário a remoção de uma amostra na matriz, pois a mesma divergia das demais.

O desempenho dos modelos construídos é avaliado por parâmetros estatísticos que avaliam a situação em que o modelo apresentou maior capacidade de predição, pelos valores do coeficiente de regressão (R^2) e da raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE) dos resíduos (PERISSINATO, 2016). Estes resultados são apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Modelos quimiométricos para determinação da associação de cafeína, paracetamol e diclofenaco sódico nos medicamentos estudados.

Fármacos	Parâmetros				
	VL	RMSEC	R ² _{Cal}	RMSECV	R ² _{cv}
Cafeína					
Bruto	6	0,465932	0,963582	0,558127	0,949042
MSC	3	0,829798	1,007267	1,084952	0,807438
SMA	6	0,477076	0,961819	0,550879	0,950357
SNV	6	1,007007	0,829886	1,085228	0,807330
Noise	8	0,448063	0,966738	1,382116	0,691513
Paracetamol					
Bruto	5	4,277849	0,969877	4,807074	0,962907
SMA	5	9,511252	0,968296	10,45158	0,961876
Center and Scale+ SG	1	5,241613	0,954774	5,406835	0,953074
SG 3P	1	5,266848	0,954047	5,437544	0,952252
Noise	2	7,026482	0,918212	7,620151	0,906228
Diclofenaco sódico					
Bruto	1	4,067382	0,000905	4,161181	0,019972
SG 3P	1	3,879777	0,085261	4,797331	0,363383
S SG	1	4,065847	0,001659	4,240131	0,058788
Center and Scale+ SG	1	4,016078	0,025950	4,157652	0,017998
Noise	1	4,049813	0,003325	4,265896	0,078051

*VL: validação cruzada; RMSEC: raiz quadrada do erro quadrático médio de calibração; R²_{Cal}: coeficiente de determinação de calibração; RMSECV: raiz quadrada do erro quadrático médio de validação cruzada; R²_{cv}: determinação de validação cruzada;

Fonte: autor.

A raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE) é utilizada para determinar o grau de precisão do modelo quimiométrico construído, representando o desvio padrão em relação ao ajuste do modelo, é calculado tanto para etapa de calibração quanto para etapa de validação cruzada. Dessa maneira, para se ter um modelo de calibração com boa capacidade preditiva estes, devem apresentar baixos valores de RMSEC e RMSECV, R² elevado e um número de variáveis latentes reduzido (NASCIMENTO, 2016).

De acordo com a Tabela 3, o melhor modelo para cafeína foi obtido quando não foi empregado nenhum tipo de pré-processamento. Sendo observado um valor baixo de RMSEC e RMSECV, aproximando-se de zero, um elevado valor do coeficiente de determinação próximo de um, indicando que o modelo possui uma boa capacidade preditiva para o fármaco. É importante destacar que o pré-processamento SMA apresentou resultados satisfatórios, porém pelo princípio da parcimônia, proposto pelo filósofo inglês Ockam no século XVII, enunciando que: se existe mais de uma explicação para uma dada observação, devemos adotar aquela mais simples (MATIOLI, 2000). Vale salientar que os valores dos fatores de correlação obtidos foram elevados, em torno de 0,98, para os modelos bruto e com o pré-

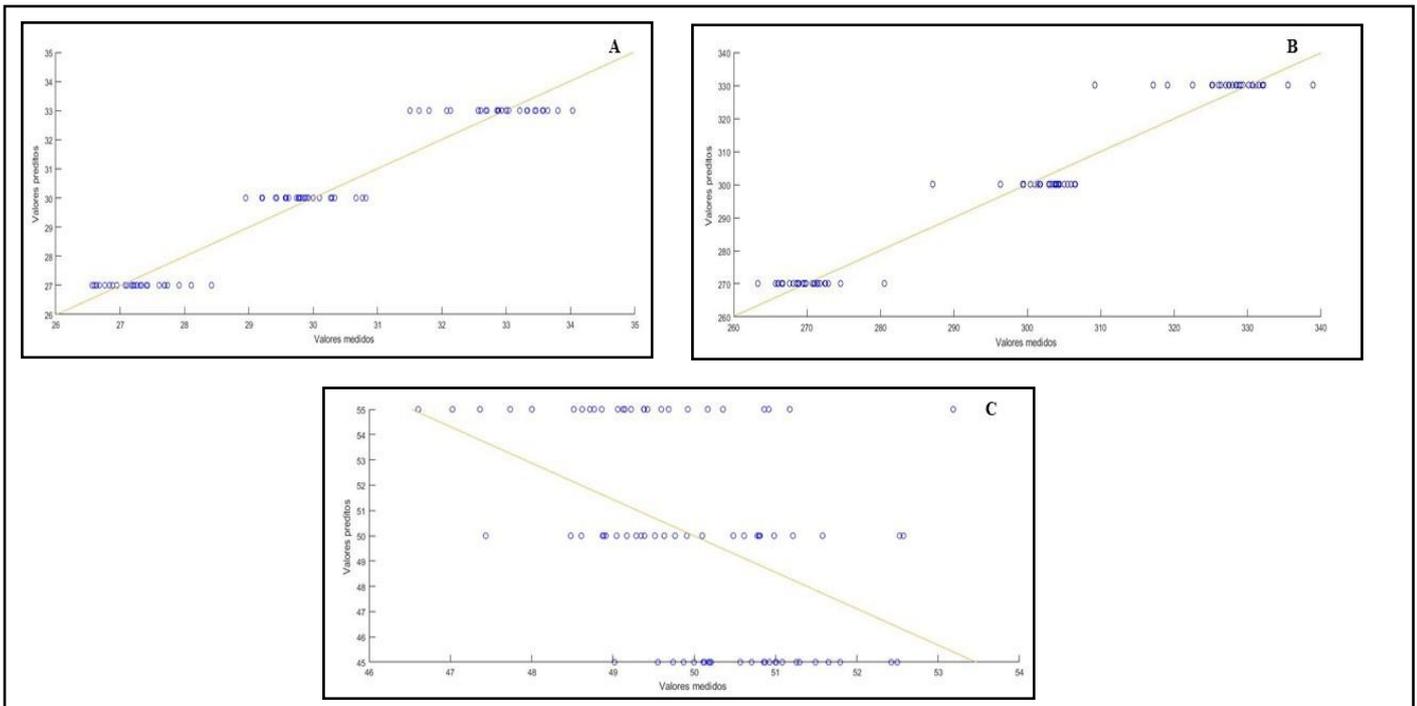
processamento SMA, sendo um indicativo de uma boa correlação entre os dados de referência e os dados espectrais adquiridos por espectroscopia ultravioleta.

Conforme a Tabela 3, para os resultados do paracetamol o melhor resultado apresentado foi nos espectros brutos apresentando valores baixos de RMSECV e RMSEC com relação a faixa de trabalho (270-330mg) e R^2 maior que 0,95. Dentre os pré-processamento aplicados o que obteve resultados aceitáveis foi a associação Center and Scale com a primeira derivada Savitzky-Golay, onde os valores do erro quadrático médio tanto para calibração quanto para validação cruzada dentro da faixa de trabalho foram adequados. Os valores dos fatores de correlação obtidos foram elevados, maior que 0,95, para os modelos bruto e com o pré-tratamento Center and Scale com a primeira derivada Savitzky-Golay, sendo um indicativo de uma boa correlação entre os dados de referência e os dados espectrais adquiridos por espectroscopia ultravioleta.

Para o diclofenaco sódico os modelos construídos não apresentaram uma boa concordância, visto que os valores de RMSEC e RMSECV foram elevados, uma que vez estes deveriam estarem próximos de zero para apresentar uma boa capacidade de predição e confiabilidade. Os valores dos fatores de correlação obtidos foram baixos, menores que 0,05, indicando que não houve uma boa correlação entre os dados de referência e os dados espectrais.

A Figura 8, representa os resultados mais proeminentes da Tabela 3 em forma gráfica.

Figura 8- Gráficos representativos dos valores preditos versus observados para cafeína (A), paracetamol (B) e diclofenaco sódico (C).



Fonte: autor.

Estes gráficos representam a dispersão do tempo, as amostras que se distanciam da curva podem ser explicadas pelo RMSECV, que também explicará a avaliação quantitativa dessa dispersão. Em conformidade com a Tabela 3, para a cafeína foi 0,56, para o paracetamol foi 4,81 e para diclofenaco sódico foi 4,80. A avaliação ideal era as amostras próximas da curva, consequentemente próximas do valor de referência.

Como mencionado anteriormente, foram testados diferentes tipos de pré-processamento a fim de encontrar o modelo ideal com alta habilidade de predição. Para avaliar se o modelo predito foi satisfatório é indicado analisar o quão os valores preditos se aproximam do valor de referência, além de levar em conta o valor do desvio padrão, que indicará uma margem de dispersão deste resultado.

As Tabelas 4, 5 e 6 explanam os melhores resultados obtidos do modelo de calibração para quantificação dos fármacos estudados de acordo com o lote analisado e a classe farmacêutica (referência, similar e genérico).

Tabela 4- Resultados da etapa de predição para o medicamento de referência.

	Referência		
	Cafeína	Paracetamol	Diclofenaco sódico
Tempo (min)	Lote 5	Lote 1	Lote 1
5	20,103 ±1,279	30,78±10,54	37,187±15,358
10	20,846 ±1,142	97,96 ±8,66	40,369±12,017
15	22,546 ±0,871	155,22 ±7,63	43,062 9,743
20	24,876 ±0,729	196,07 ±6,66	44,408±8,195
25	26,517 ±0,542	223,12 ±6,61	45,775±7,971
30	30,493 ±0,474	247,51 ±6,22	46,848±7,895
35	33,871 ±0,611	281,45 ±5,93	48,487±8,557
40	37,351 ±0,896	314,50 ±6,63	50,131±9,997
45	41,149 ±1,142	354,51± 7,71	51,791±12,105

Fonte: autor.

Levando em consideração a Tabela 4, nota-se que para cafeína o lote 5 apresentou um modelo com boa capacidade preditiva, sendo explicado pelo valor baixo do desvio padrão, ademais o valor predito foi próximo à quantidade de referência. O mesmo pode ser explicado para o lote 1 do paracetamol, onde os valores de desvio não são considerados elevados, pois sua faixa de trabalho foi bem superior à cafeína. Já para o diclofenaco sódico os valores do desvio foram elevados, o que indica que o modelo não é eficaz na quantificação do mesmo.

Tabela 5- Resultados da etapa de predição para o medicamento similar.

	Similar		
	Cafeína	Paracetamol	Diclofenaco sódico
Tempo (min)	Lote 5	Lote 3	Lote 1
5	19,734±0,956	12,07±11,48	39,364±12,337
10	24,356±0,648	79,06± 9,24	46,116±10,947
15	28,220±0,548	188,79± 6,67	49,715±7,650
20	32,021±0,845	305,04 ±8,86	55,240±6,845
25	34,898±1,033	349,34 ±9,85	57,529±19,033
30	36,067±1,183	418,42 ±9,73	61,672±12,914
35	37,574±1,319	498,69± 12,81	61,624±23,013
40	38,771±1,388	520,66 ±13,66	64,211±16,527
45	39,159±1,548	551,10 ±13,08	62,891±27,693

Fonte: autor.

Na Tabela 5, estão destacados os melhores resultados dos fármacos analisados, podendo ser frisado os altos valores preditos do diclofenaco, o que indica que o modelo de regressão pelos mínimos quadráticos não é eficiente para quantificar este fármaco.

Tabela 6- Resultados da etapa de predição para o medicamento genérico.

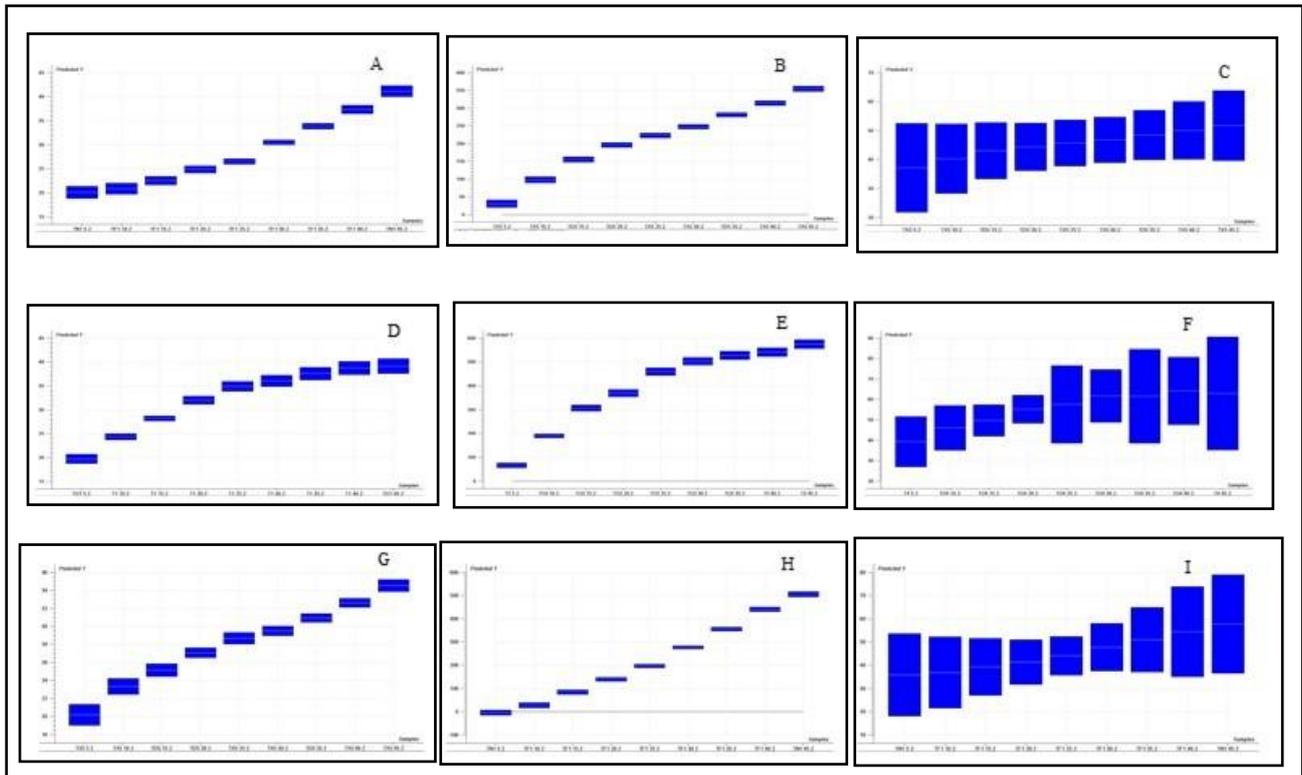
	Genérico		
	Cafeína	Paracetamol	Diclofenaco sódico
Tempo (min)	Lote 1	Lote 5	Lote 5
5	20,181±1,176	-4,011±1,62	35,854±17,719
10	23,337±0,900	28,13 ±11,23	36,882±15,327
15	25,147±0,707	84,00± 9,97	39,323±12,233
20	27,064±0,550	139,14 ±8,77	41,328±9,623
25	28,684±0,635	196,23 ±7,23	44,055±8,360
30	29,499±0,526	276,99 ±7,39	47,745±10,294
35	30,932±0,480	355,40 ±7,81	51,006±13,925
40	32,610±0,500	440,62 ±9,48	54,481±19,439
45	34,539±0,668	505,22 ±11,08	57,715±21,214

Fonte: autor.

Observando a Tabela 6, o melhor resultado para cafeína foi no lote 1, destacando baixos valores de desvio padrão e o valor predito próximo do valor de referência. Já o paracetamol e o diclofenaco sódico os valores do desvio e os valores preditos são considerados altos para a quantidade de referência.

Reforçando os resultados das Tabelas 4, 5 e 6 a figura 10 representa os gráficos das respectivas tabelas.

Figura 10- Gráficos dos modelos de predição. (A, D e G- Cafeína para referência, similar e genérico), (B, E e H- Paracetamol referência, similar e genérico) e (C, F e I- referência, similar e genérico).



Fonte: autor.

Como pode ser observado nos gráficos para cafeína e paracetamol a concentração de ambos se manteve crescente, indicando que o fármaco está sendo liberado nos tempos estudados, já o diclofenaco sódico apresentou concentração constante, porém sem resultados confiáveis, pois o desvio padrão foram altos, apontado pela largura das barras azuis que indicam a dispersão da medida de predição das amostras, barras mais largas significam que o desvio padrão é elevado influenciando negativamente a predição das amostras. As barras azuis mais finas indicam que o desvio padrão é baixo, diferentemente das barras do diclofenaco para sua faixa de trabalho.

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho utilizou técnicas quimiométricas para tratamento de dados com a finalidade de otimizar os resultados obtidos garantindo confiabilidade. Usou-se diversos tratamentos, no entanto para paracetamol os resultados mais proeminentes foram nos espectros brutos, para cafeína quando foi utilizado o pré-tratamento SMA os valores de RMSEC, RMSECV e R^2 foram adequados, todavia pelo princípio da parcimônia, citado anteriormente, o melhor resultado foi nos espectros brutos, assim como o paracetamol. Enquanto para o diclofenaco sódico foi a derivada Savitzky-Golay com janela de três pontos. Desta forma, a utilização de pré-tratamentos é importante para uniformização dos dados, porém na matriz estudada não teve influência positiva para maioria dos fármacos.

Conforme o resultado obtido é possível destacar que os fármacos apresentavam uma concordância entre os de referência, similar e genérico. Visto que os espectros possuíam o mesmo perfil e os resultados da predição apresentavam concordância entre si.

Diante dos resultados expostos é admissível afirmar que o modelo PLS foi significativo para predição dos fármacos cafeína e paracetamol, apresentando valores baixos para o RMSEC, RMSECV e elevados valores R^2 . Contudo, os resultados para diclofenaco sódico obteve bons resultados para o erro quadrático médio de calibração e validação, além de ter apresentado valor baixo para o coeficiente de determinação.

Utilizando espectroscopia do ultravioleta foi possível obter resultados satisfatórios para os objetivos propostos, pois é uma técnica barata quando comparada a cromatografia, não é laboriosa, sendo uma boa alternativa no auxílio do controle de qualidade de fármacos em indústrias farmacêuticas.

5. 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. ISSN 1570-0232.

ALMEIDA, V. E. D. Classificação de bactérias utilizando imagens digitais e SPA-LDA. 2015.

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. ISSN 0724-8741. Disponível em: < https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/41443/11095_2004_Article_306840.pdf?sequence=1 >. Acesso em: 01/07/2018.

ANVISA. Resolução - RE nº 483, de 19 de março de 2002. 2002. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/anvisalegis/resol/2002/483_02re.htm >. Acesso em: 01/07/2018.

_____. Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. p. 10, 2003. Disponível em: < http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf >. Acesso em: 01/07/2018.

_____. Farmacopéia Brasileira. v. 2, 2010.

BANNWARTH, B.; PEHOURCQ, F. Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. **Drugs**, v. 63, p. 5-13, 2003. ISSN 0012-6667.

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. 89, p. 213-220, 2014. ISSN 0731-7085.

CARNEIRO, M. **Classificação de lâminas de madeira de pinus spp por espectroscopia óptica. 2008. 97 f.** 2008. Dissertação (Mestrado em Engenharia Florestal)-Universidade Federal do Paraná, Curitiba

CARVALHO, M. F. D. **Eficácia analgésica da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg do paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados.** 2015. Universidade de São Paulo

COSTA, A. D. Construção dos perfis de dissolução de medicamentos a base de paracetamol associado a cafeína obtidos por regressão por mínimos quadrados parciais. 2015.

DE BRUM, T. F. et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012. ISSN 2179-443X.

DE OLIVEIRA NEVES, A. C. et al. Dissolution testing of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol tablets using near-infrared spectroscopy (NIRS) and multivariate calibration. **J Pharm Biomed Anal**, v. 57, p. 115-9, Jan 5 2012. ISSN 1873-264X (Electronic) 0731-7085 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908131> >. Acesso em: 02/07/2018.

ELY, L. S. Estudo dos anti-inflamatórios e analgésicos utilizados pelos idosos da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre. 2014.

FERREIRA, M. M. C. QUIMIOMETRIA. 2008, Campinas, SP Disponível em: <<http://lqta.iqmicamp.br>>. Acesso em: 28/05/2018.

GORDON, D. B. et al. The use of “as-needed” range orders for opioid analgesics in the management of acute pain: a consensus statement of the American Society for Pain Management Nursing and the American Pain Society. **Pain Management Nursing**, v. 5, n. 2, p. 53-58, 2004. ISSN 1524-9042. Disponível em: <[https://www.painmanagementnursing.org/article/S1524-9042\(04\)00033-5/fulltext](https://www.painmanagementnursing.org/article/S1524-9042(04)00033-5/fulltext) >. Acesso em: 03/07/2018.

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, p. 273-285, 2005. ISSN 2042-7158. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1211/0022357055263> >. Acesso em: 01/07/2018.

M MONZON, C.; VERA-CANDIOTI, L.; DEL C SARNO, M. Fast and Efficient Monitoring of Diclofenac Dissolution Profile by CE. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 1, p. 38-43, 2014. ISSN 1573-4129.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002. ISSN 1809-4562.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. Universidade de São Paulo

MATIOLI, S. R. Parcimônia, distância e relógio molecular. 2000, Universidade de São Paulo. Disponível em: < <http://adi-38.bio.ib.usp.br/sbg2k/index.html> >. Acesso em: 08/06/2018.

MEDEIROS, C. Farmacologia. Disponível em: < <http://slideplayer.com.br/slide/4030190/> >. Acesso em: 16/05/2018.

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. ISSN 0378-5173.

NASCIMENTO, A. P. D. **Desenvolvimento e validação de metodologia para medicamentos contendo dipirona sódica e cloridrato de papaverina isolados e em associação**. 2005. Universidade de São Paulo

NASCIMENTO, R. J. A. D. Monitoramento em tempo real da hidrólise enzimática do bagaço da casca de coco verde por espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS). 2016.

ORR, P. M.; SHANK, B. C.; BLACK, A. C. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. **Critical Care Nursing Clinics**, v. 29, n. 4, p. 407-418, 2017. ISSN 0899-5885.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010. ISBN 8522107084.

PERISSINATO, A. G. Formulações sólidas de lactase: estudos de estabilidade acelerada, liberação e sua quantificação por espectroscopia no infravermelho. 2016.

SAÚDE, B. P. O. P. D. TORSILAX®(carisoprodol + diclofenaco sódico +paracetamol + cafeína) 2000. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8853452015&pIdAnexo=2883433 >. Acesso em: 20/05/2018.

SAÚDE, M. D. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, Art. 3º. 1999. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm> >. Acesso em: 21/05/2018

SENA, M. M.; 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. **Química Nova**, 2005. ISSN 0100-4042.

SILVEIRA, G. S. Avaliação biofarmacotécnica IN VITRO de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata contendo fármacos pouco solúveis. 2009.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of instrumental analysis**. Cengage learning, 2017. ISBN 1305577213.

TEÓFILO, R. **Métodos Quimiométricos: Uma Visão Geral-Conceitos básicos de quimiometria**: Universidade Federal de Viçosa, Viçosa 2013.

VAN KOERT, R. R. et al. Caffeine and seizures: A systematic review and quantitative analysis. **Epilepsy & Behavior**, v. 80, p. 37-47, 2018. ISSN 1525-5050.

WOLD, S.; SJÖSTRÖM, M.; ERIKSSON, L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. **Chemometrics and intelligent laboratory systems**, v. 58, n. 2, p. 109-130, 2001. ISSN 0169-7439.