

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Pereira Peixoto

**Análise simultânea de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e
simeticona em formulação farmacêutica por infravermelho médio associado à
calibração multivariada**

Juiz de Fora - MG

2025

Beatriz Pereira Peixoto

Análise simultânea de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona em formulação farmacêutica por infravermelho médio associado à calibração multivariada

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal de Juiz de Fora como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marcone Augusto Leal de Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Paula Rocha Chellini

Juiz de Fora - MG

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Peixoto, Beatriz Pereira .

Análise simultânea de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona em formulação farmacêutica por infravermelho médio associado à calibração multivariada / Beatriz Pereira Peixoto.

-- 2025.

103 p.

Orientador: Marcone Augusto Leal de Oliveira

Coorientadora: Paula Rocha Chellini

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2025.

1. Espectroscopia no infravermelho médio. 2. Quimiometria. 3. Regressão por mínimos quadrados parciais (PLS). 4. Antiácidos. 5. Análise multicomponente. I. Oliveira, Marcone Augusto Leal de, orient. II. Chellini, Paula Rocha , coorient. III. Título.

Beatriz Pereira Peixoto

Análise simultânea de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona em formulação farmacêutica por infravermelho médio associado à calibração multivariada

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Ativos

Aprovada em 12 de junho de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Marcone Augusto Leal de Oliveira - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Paula Rocha Chellini - Coorientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Fernando Antonio Simas Vaz

Universidade Federal Fluminense

Dra. Jacqueline Pereira Vistuba

Universidade Estadual de Maringá

Juiz de Fora, 15/05/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Marcone Augusto Leal de Oliveira, Professor(a)**, em 13/06/2025, às 11:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Rocha Chellini, Professor(a)**, em 13/06/2025, às 11:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Antonio Simas Vaz, Usuário Externo**, em 15/06/2025, às 12:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jacqueline Pereira Vistuba, Usuário Externo**, em 16/06/2025, às 08:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2398169** e o código CRC **63A061DA**.

Aos meus pais, Cláudio e Denise,
por serem a minha inspiração e por
estarem sempre ao meu lado, me
apoiando, para que eu pudesse realizar
meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força e sabedoria para superar todas as dificuldades nesse longo caminho como aluna de pós-graduação.

Aos meus pais Denise e Cláudio, por sempre tornar meus sonhos possíveis, nunca medindo esforços e sendo meus maiores incentivadores, pelo carinho e amor de sempre e pelo apoio incondicional.

A minha irmã, Bárbara, por todo companheirismo e por toda confiança depositada em mim.

A minha família, por acreditarem em mim, por todo amor, por sempre torcerem por mim e estarem presentes nos principais momentos da minha vida.

Ao corpo docente da UFJF, por estarem sempre dispostos a ajudar e por serem profissionais de excelência.

Ao Laboratório de GQAQ, por me acolher tão bem, tornando a pesquisa um trabalho prazeroso.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Professor Dr. Marcone Augusto, por não desistir de mim, por toda paciência e pelo aprendizado. Obrigada por ser uma grande inspiração profissional.

A minha coorientadora, Dr^a Paula Chellini, por estar sempre disposta a me ajudar, por toda a dedicação, comprometimento e fundamental contribuição para a realização e escrita deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, por toda a atenção e ajuda quando necessitei, obrigada por punctionarem meus sonhos.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte dessa caminhada, toda minha gratidão!

RESUMO

Os antiácidos são comumente utilizados na clínica, sendo comercializados no Brasil sob diversas formas farmacêuticas. As análises físico-químicas qualitativas e quantitativas desses fármacos são etapas imprescindíveis para garantir a qualidade, segurança e eficácia do produto a ser comercializado. Deste modo, diante da necessidade de métodos com rapidez analítica, baixo consumo de solventes, mínimo preparo de amostras e menor geração de resíduo por parte do controle de qualidade para determinação quantitativa dos medicamentos, o presente trabalho possui como objetivo, o desenvolvimento de método analítico alternativo para a determinação simultânea de hidróxido de alumínio ($\text{Al}(\text{OH})_3$), hidróxido de magnésio ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) e simeticona em formulações farmacêuticas de antiácidos, através da utilização de espectroscopia no infravermelho associado a modelos de calibração multivariada. Desenvolveu-se um método analítico baseado na espectroscopia no infravermelho médio (MIR), associado à calibração multivariada por regressão por mínimos quadrados parciais (PLS), para a avaliação simultânea dos ativos em formulações farmacêuticas de antiácidos. A metodologia proposta dispensa etapas prévias de separação ou extração, sendo caracterizada como rápida, não destrutiva e sustentável. Os modelos multivariados foram construídos a partir 49 amostras modelo de formulações comerciais contendo em sua formulação 37 mg/mL, 40 mg/mL e 5 mg/mL mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona respectivamente e 20 amostras utilizadas no processo de validação do modelo. Os dados espectrais foram adquiridos na faixa de 3800 cm^{-1} a 650 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier empregando-se um acessório de refletância total atenuada (ATR-FTIR). Os dados obtidos foram comparados com os de referência. Um erro de previsão (RMSE) de 4.9, 3.3 e 3.2 foram obtidos nos modelos calibrados para $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona respectivamente. Os resultados obtidos demonstram que os modelos de regressão combinadas ao ATR-FTIR são promissoras no desenvolvimento de metodologias mais simples, rápidas e não destrutivas. Sendo assim, modelos podem ser uma alternativa viável para avaliação simultânea de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona, sendo eficiente às metodologias tradicionais utilizadas no controle em processos industriais e controle de qualidade de antiácidos comerciais.

Palavras-chave: Espectroscopia no infravermelho médio; Quimiometria; Regressão por mínimos quadrados parciais (PLS); Antiácidos; Análise multicomponente; Controle de qualidade farmacêutico.

ABSTRACT

Antacids are commonly used in clinical practice and are marketed in Brazil in various pharmaceutical forms. Qualitative and quantitative physicochemical analyses of these drugs are essential steps to ensure the quality, safety, and efficacy of the product to be marketed. Therefore, given the need for methods with analytical speed, low solvent consumption, minimal sample preparation, and less waste generation by quality control for quantitative determination of drugs, this study aims to develop an alternative analytical method for the simultaneous determination of aluminum hydroxide ($\text{Al}(\text{OH})_3$), magnesium hydroxide ($\text{Mg}(\text{OH})_2$), and simethicone in pharmaceutical antacid formulations, through the use of infrared spectroscopy associated with multivariate calibration models. An analytical method based on mid-infrared spectroscopy (MIR) associated with multivariate calibration by partial least squares regression (PLS) was developed for the simultaneous evaluation of active ingredients in pharmaceutical antacid formulations. The proposed methodology dispenses with previous separation or extraction steps, being characterized as fast, non-destructive and sustainable. The multivariate models were constructed from 49 model samples of commercial formulations containing in their formulation 37 mg/mL, 40 mg/mL and 5 mg/mL mg of $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ and simethicone respectively and 20 samples used in the model validation process. The spectral data were acquired in the range of 3800 cm^{-1} to 650 cm^{-1} with a resolution of 4 cm^{-1} by Fourier transform infrared spectroscopy using an attenuated total reflectance accessory (ATR-FTIR). The data obtained were compared with the reference ones. A prediction error (RMSE) of 4.9, 3.3 e 3.2 were obtained in the models calibrated for $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ and simethicone respectively. The results obtained demonstrate that regression models combined with ATR-FTIR are promising in the development of simpler, faster and non-destructive methodologies. Therefore, models can be a viable alternative for the simultaneous evaluation of $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ and simethicone, being efficient compared to traditional methodologies used in industrial process control and quality control of commercial antacids.

Keywords: Mid-infrared spectroscopy; Chemometrics; Partial least squares (PLS) regression; Antacids; Multicomponent analysis; Pharmaceutical quality control.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química do fármaco hidróxido de alumínio	25
Figura 2 – Estrutura química do fármaco hidróxido de magnésio	26
Figura 3 – Estrutura química do fármaco simeticona	28
Figura 4 – Regiões do espectro eletromagnético	34
Figura 5 – Esquema do acessório ATR	38
Figura 6 – Interdisciplinaridade da quimiometria	43
Figura 7 –(A) Matriz de variáveis independentes gerados por dados espectrofotométricos e (B) matriz de variáveis dependentes.....	47
Figura 8 – Vista frontal do equipamento PerkinElmer.....	51
Figura 9 – Titulação do hidróxido de alumínio conforme método de referência. a) Amostra antes do processo de viragem b) Amostra após o processo de viragem.....	55
Figura 10 – Titulação do hidróxido de magnésio conforme método de referência. a) Amostra antes do processo de viragem b) Amostra após o processo de viragem.....	56
Figura 11 – Espectrômetro de infravermelho com a célula de leitura acoplada.....	57
Figura 12 – Acessório de reflexão total atenuada acoplado ao espectrômetro de infravermelho.....	59
Figura 13 – Perfil dos espectros do produto suspensão obtidos por ATR- FTIR	60
Figura 14 – Perfil dos espectros das amostras obtidos por ATR- FTIR do ativo de Hidróxido de Alumínio 14,5%.....	68
Figura 15 – Perfil dos espectros das amostras obtidos por ATR- FTIR do ativo de Hidróxido de Magnésio 95%.....	69
Figura 16 - Perfil dos espectros das amostras obtidos por ATR- FTIR do ativo de Simeticona.....	70
Figura 17 – Dados brutos dos espectros das 69 amostras da suspensão disponíveis para criação e validação do modelo de calibração.....	73
Figura 18 – Espectros das 69 amostras da suspensão corrigidos pela transformação SNV.....	76

Figura 19 – Gráfico 1: Dados brutos dos espectros das 49 amostras da suspensão; gráfico 02: Espectros das 49 amostras da suspensão corrigidos pela transformação SNV.....	78
Figura 20 - Determinação dos valores de RMSE nas etapas de calibração, CV e teste para cada componente avaliada pelos modelos de PLS para $\text{Al}(\text{OH})_3$ utilizando ATR-FTIR.....	81
Figura 21 - Erro relativo para 20 amostras do conjunto de previsão na determinação de $\text{Al}(\text{OH})_3$ por PLS.....	82
Figura 22 – Histograma da diferença entre o valor médio de concentração do método de referência e o valor médio previsto pelo modelo PLS1 para as 20 amostras do conjunto de previsão para o ativo $\text{Al}(\text{OH})_3$	83
Figura 23 – Determinação dos valores de RMSE nas etapas de calibração, CV e teste para cada componente avaliada pelos modelos de PLS para $\text{Mg}(\text{OH})_2$ utilizando ATR-FTIR.....	84
Figura 24 – Erro relativo para 20 amostras do conjunto de previsão na determinação de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ por PLS.....	85
Figura 25 – Histograma da diferença entre o valor médio de concentração do método de referência e o valor médio previsto pelo modelo PLS1 para as 20 amostras do conjunto de previsão para o ativo $\text{Mg}(\text{OH})_2$	85
Figura 26 – Determinação dos valores de RMSE nas etapas de calibração, CV e teste para cada componente avaliada pelos modelos de PLS para simeticona utilizando ATR-FTIR.....	86
Figura 27 – Erro relativo para 20 amostras do conjunto de previsão na determinação de simeticona por PLS.....	87
Figura 28 – Histograma da diferença entre o valor médio de concentração do método de referência e o valor médio previsto pelo modelo PLS1 para as 20 amostras do conjunto de previsão para o ativo simeticona.....	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Lista de alguns medicamentos isentos de prescrição no Brasil.....	20
Tabela 2: Apresentações e formas farmacêuticas disponíveis no mercado.....	23/24
Tabela 3: Propriedades físico-químicas do Hidróxido de Alumínio.....	25
Tabela 4: Propriedades físico-químicas do Hidróxido de Magnésio.....	27
Tabela 5: Propriedades físico-químicas da simeticona.....	29
Tabela 6: Informações sobre os produtos disponíveis comercialmente.....	29
Tabela 7: Métodos para análise quantitativa.....	31/32
Tabela 8: Regiões espectrais do infravermelho.....	35
Tabela 9: Instrumentação e regiões empregadas na aquisição dos espectros por ATR-FTIR.....	58
Tabela 10: Teores encontrados dos ativos $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e Simeticona nas formulações pelo método de referência.....	65/66
Tabela 11: Principais parâmetros encontrados nos modelos para a avaliação simultânea dos ativos da formulação farmacêutica de antiácido.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\text{Al}(\text{OH})_3$ – Hidróxido de alumínio

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATR – Reflectância Total Atenuada (*Attenuated Total Reflectance*)

BP - British Pharmacopeia

BPF – Boas Práticas de Fabricação

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CMD – Concentração Média Determinada

CQ – Controle de Qualidade

CV – Coeficiente de Variação

DP – Desvio Padrão

DPR – Desvio Padrão Relativo

DRIFTS – Reflexão Difusa (*Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform*)

DTGS – *Deuterated Triglycine Sulfate*

EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético

FB - Farmacopeia brasileira

FDA – *Food and Drug Administration*

FIR – Infravermelho Distante (*Far Infrared*)

FT-NIR – Infravermelho Próximo com Transformada de Fourier

FTIR – Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

FTIR/ATR – Espectroscopia no Infravermelho por Reflectância Total Atenuada

HCO_3^- – Íon bicarbonato

IFAs – Insumos Farmacêuticos Ativos

INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

iPLS – *Interval Partial Least Squares*

IRE – Reflexão Interna (*Internal Reflection Element*)

IR – Espectroscopia no Infravermelho

KBr – Brometo de Potássio

$\text{Mg}(\text{OH})_2$ – Hidróxido de magnésio

MIPs – Medicamentos Isentos de Prescrição

MIR – Infravermelho Médio (*Mid Infrared*)

MSC – Fator Multiplicativo do Sinal (*Multiplicative Scatter Correction*)

NIR – Infravermelho Próximo (*Near Infrared*)

PCA – Análise de Componentes Principais (*Principal Component Analysis*)

PAT – Tecnologia Analítica de Processo (*Process Analytical Technology*)

PCR – Regressão por Componentes Principais (*Principal Component Regression*)

pH – Potencial Hidrogeniônico

Ph.Eur - European pharmacopeia

PLS – *Partial Least Squares*

QbD – *Quality by Design*

RMSE – Erro Quadrático Médio (*Root Mean Square Error*)

RMSECV – *Root Mean Square Error of Cross Validation*

RMSEP – *Root Mean Square Error of Prediction*

R² – Coeficiente de Determinação

SR – Super Reativo

SNV - Standard normal variate

USP - United States pharmacopeia

UV/HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção Ultravioleta

UV-Vis – Espectroscopia no Ultravioleta Visível

VTs – Variáveis Totais

ZnSe – Seleneto de Zinco

LISTA DE SÍMBOLOS

cm^{-1} : centímetro na potência de -1

$^{\circ}\text{C}$: Graus celsius

g: Grama

GB = gigabyte

GHz = gigahertz

M: Mol por litro (molaridade)

mg: Miligrama

mL: Mililitro

mm: Milímetro

μg : Micrograma

$\text{M}\Omega$: megaohm

n: Número total de amostras modeladas

%: Percentual

R^2 = Coeficiente de determinação

Y_1 : Valor de referência para a enésima amostra

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	19
2.1. PROBLEMAS DE SAÚDE AUTOLIMITADOS.....	19
2.2. DISTÚRBIOS DIGESTIVOS.....	21
2.3. ANTIÁCIDOS.....	22
2.4. HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO.....	24
2.5. HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO.....	26
2.6. SIMETICONA.....	28
2.7. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS.....	29
2.8. ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO.....	33
2.9. REFLEXÃO TOTAL ATENUADA (ATR).....	37
2.10. QUÍMICA VERDE.....	40
2.11 ESPECTROSCOPIA NO IR ASSOCIADA A CONTROLE DE PROCESSO FARMACÊUTICOS.....	42
2.12. QUIMIOMETRIA.....	43
2.13. CALIBRAÇÃO MULTIVARIADA.....	45
2.14. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS MULTIVARIADOS DE CALIBRAÇÃO.....	48
3. OBJETIVOS.....	50
3.1. OBJETIVO GERAL.....	50
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
4.1. INSTRUMENTAÇÃO.....	51
4.2. REAGENTES E SOLUÇÕES.....	52
4.3 AMOSTRAS E PADRÕES.....	53
4.4 PROGRAMAS COMPUTACIONAIS.....	53
4.5 DETERMINAÇÃO DOS HIDRÓXIDOS DE ALUMÍNIO E MAGNÉSIO PELO MÉTODO DE REFERÊNCIA.....	54
4.6.DETERMINAÇÃO DE SIMETICONA PELO MÉTODO DE REFERÊNCIA.....	56
4.7. AQUISIÇÃO DOS ESPECTROS POR ATR PARA CALIBRAÇÃO.....	58
4.8. PRÉ-PROCESSAMENTO.....	60

4.9. DESENVOLVIMENTO DOS MODELOS PARA A AVALIAÇÃO DOS ATIVOS.....	61
4.10. VALIDAÇÃO DOS MODELOS OBTIDOS.....	61
4.11. COMPARAÇÃO COM OS MÉTODOS DE REFERÊNCIA.....	62
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	63
5.1. DETERMINAÇÃO DOS ATIVOS PELO MÉTODO DE REFERÊNCIA.....	63
5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ATIVOS POR ATR.....	66
5.3. CRIAÇÃO DO MODELO DE CALIBRAÇÃO.....	71
5.4. ORGANIZAÇÃO DOS DADOS.....	72
5.5. VISUALIZAÇÃO DOS DADOS.....	72
5.6. PRÉ-TRATAMENTO DOS DADOS.....	73
5.7. CRIAÇÃO DO MODELO DE CALIBRAÇÃO.....	76
5.8. AVALIAÇÃO DO MODELO DE PLS PARA $\text{Al}(\text{OH})_3$	80
5.9. AVALIAÇÃO DO MODELO DE PLS PARA $\text{Mg}(\text{OH})_2$	83
5.10. AVALIAÇÃO DO MODELO DE PLS PARA SIMETICONA.....	86
5.11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
6. CONCLUSÕES.....	91
REFERÊNCIAS.....	93

1. INTRODUÇÃO

Problemas de saúde autolimitantes como desconforto na área superior do abdômen, sensação de queimação na região do esôfago, inchaço ou flatulência, são exemplos de problemas de saúde que levam ao aumento dos índices de pacientes a procurar por atendimento profissional nas unidades de saúde. São conhecidos como transtorno menor e que podem ser tratados de forma eficaz e segura com medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica (De Farmácia, 2016). Basicamente, a classe medicamentosa para o alívio desses principais sinais e sintomas, são denominados fármacos da classe dos antiácidos e os antifiséticos (Patel et al, 2023).

Os antiácidos constituem uma classe de substâncias de natureza básica cuja principal ação farmacológica consiste na neutralização do ácido clorídrico secretado pelas células parietais da mucosa gástrica. Esses agentes são amplamente empregados no tratamento de episódios agudos e autolimitados de hiperacidez gástrica, além de atuarem como adjuvantes na terapêutica prolongada de afecções como úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico (Deng et al., 2023).

Por sua vez, os fármacos antifiséticos, também conhecidos como agentes antiflatulentos, desempenham um papel relevante no alívio dos sintomas relacionados à distensão abdominal por gases. Esses compostos atuam reduzindo a tensão superficial das bolhas gasosas no trato gastrointestinal, o que favorece sua coalescência e subsequente eliminação. Tal mecanismo resulta na diminuição da viscosidade dos líquidos digestivos e na depuração eficiente do excesso de gás acumulado (Goodman and Gilman, 2019).

Os ativos hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona, cuja venda é isenta de prescrição médica no Brasil, são os principais exemplos de antiácidos e antifiséticos, onde vem sendo muito utilizada na clínica como alívio sintomático de hiperacidez, azia, dispepsia e flatulência. (Goodman and Gilman, 2019)

No Brasil, esses fármacos são comumente comercializados sob sua associação, na forma de soluções orais líquidas e sólidas. A associação de dois ou mais fármacos em uma única formulação é um recurso terapêutico comum. Esse tipo de terapia tem, dentre alguns dos objetivos, facilitar adesão do paciente ao tratamento, uma vez que diminui número de formas farmacêuticas administradas, além da possibilidade de potencializar a ação de um dos fármacos (Muller, 2009).

A fim de assegurar maior grau de qualidade desses produtos farmacêuticos, o setor de controle de qualidade (CQ) desempenha papel fundamental na indústria farmacêutica, garantindo que medicamentos sejam comercializados com qualidade, eficácia terapêutica e segurança comprovada através de testes analíticos (Brasil, 2022). Para isso, diversas técnicas e métodos analíticos de doseamento de fármacos estão disponíveis em compêndios oficiais e são utilizadas pelo CQ com o intuito de comprovar a qualidade do produto farmacêutico.

Dentre os métodos analíticos mais empregados nos laboratórios farmacêuticos, a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) se destaca por sua elevada sensibilidade, especificidade e capacidade de separação eficiente de componentes mesmo em matrizes complexas. Tais características tornam a CLAE uma técnica de referência amplamente adotada em análises de identificação e quantificação de princípios ativos, impurezas e produtos de degradação (Ganesh et al., 2023).

A busca por métodos analíticos alternativos mais eficientes para a quantificação de fármacos é uma preocupação crescente na indústria farmacêutica. Enquanto o CLAE é amplamente utilizado devido à sua sensibilidade e precisão, seus custos e o tempo de análise podem ser desvantagens significativas. Assim, alternativas têm sido exploradas para otimizar o controle de qualidade de medicamentos (Pasquini, 2003).

Nesse sentido, com o intuito de otimizar os processos de produtos farmacêuticos, solucionar problemáticas enfrentadas na rotina do laboratório de controle de qualidade das indústrias farmacêuticas e gerar possibilidades de técnicas analíticas para a determinação de fármacos, ferramentas quimiométricas tais como combinação de espectroscopia no infravermelho com técnicas de calibração multivariada, tem se destacado como uma abordagem inovadora e eficaz para acompanhamento de controles de processos industriais e controle de qualidade das indústria farmacêutica, especialmente em análises de matérias-primas e produtos acabados. (Blanco et al, 2001).

A espectroscopia no infravermelho, quando associada a ferramentas de calibração multivariada, tem se consolidado como uma abordagem eficaz para a análise de sistemas complexos, especialmente em contextos em que há significativa sobreposição espectral e presença de múltiplas variáveis interferentes. Além de sua capacidade analítica, a técnica apresenta diversas vantagens operacionais, como rapidez de execução, alta versatilidade, baixo custo por análise, elevado poder de resolução, bem como mínimo consumo de amostras, reagentes e solventes. Tais

atributos caracterizam essa abordagem como uma alternativa analítica sustentável, alinhada aos princípios da química verde, e especialmente útil em aplicações no controle de qualidade e desenvolvimento farmacêutico (Araújo et al., 2020).

A determinação simultânea utilizando a técnica por infravermelho usando calibração multivariada em formulações contendo hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona, não são amplamente exploradas na literatura analítica, sendo o uso desta técnica pouco difundida na análise de medicamentos de forma farmacêutica suspensão oral. Essa abordagem tem sido majoritariamente empregada na análise de formas farmacêuticas sólidas, principalmente na região do infravermelho médio (Silva, 2008).

Dessa forma, este estudo visa contribuir significativamente para o avanço científico e tecnológico na área analítica, ao promover o desenvolvimento de um método otimizado, econômico e ambientalmente sustentável para o controle de qualidade de formulações farmacêuticas contendo antiácidos e antifiséticos. Além disso, espera-se que os resultados obtidos possam enriquecer a literatura especializada por meio da publicação de artigos em periódicos científicos, consolidando o conhecimento na aplicação de técnicas espectroscópicas aliadas à calibração multivariada.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1. PROBLEMAS DE SAÚDE AUTOLIMITADOS

No Brasil o problema de saúde autolimitado é definido pelo Conselho Federal de Farmácia como:

“Enfermidade aguda de baixa gravidade, de breve período de latência, que desencadeia uma reação orgânica a qual tende a cursar sem danos para o paciente e que pode ser tratada de forma eficaz e segura com medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais - alopáticos ou dinamizados -, plantas medicinais, drogas vegetais ou com medidas não farmacológicas (Brasil, 2017).”

A terapia desses transtornos menores, pode envolver medidas não farmacológicas e o uso de medicamentos para os quais não exigem prescrição médica, classificados como isentos de prescrição (MIPs) (De Farmácia, 2016). Neste contexto, o farmacêutico possui papel fundamental, ao orientar o paciente quanto às possíveis intervenções farmacológicas e ao uso racional de medicamentos (Lee and Mccarthy, 2015).

A ampla acessibilidade aos medicamentos MIPs tem contribuído significativamente para o aumento da automedicação. Tal prática é impulsionada por uma percepção social equivocada de que esses medicamentos são isentos de riscos à saúde, o que favorece seu uso indiscriminado. Essa conduta, por sua vez, configura um problema de saúde pública, uma vez que o uso irracional de MIPs pode resultar em efeitos adversos e outras consequências clínicas indesejáveis (Arrais et al., 2016).

Mesmo esses produtos farmacêuticos sendo considerados moderadamente seguros, em doses elevadas são substâncias capazes de causar reações adversas ou interações medicamentosas, especialmente, quando o uso se der em combinação com outros fármacos. Diante disso, é necessário um controle de qualidade eficaz desses medicamentos, bem como seu uso racional (Brasil, 2022).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) definiu a lista de grupos e indicações terapêuticas específicas que podem ser manejadas com MIPs e que estão relacionadas ao tratamento de doenças autolimitado. Estas condições estão inseridas em grupos terapêuticos de condições respiratórias, infecciosas, gastrointestinais, dentre outros problemas comuns (Brasil, 2016). A Tabela 1 demonstra alguns exemplos de medicamentos isentos de prescrição no Brasil.

Tabela 1 – Lista de alguns medicamentos isentos de prescrição no Brasil

Grupos Terapêuticos	Indicações Terapêuticas
Antiacneicos e tópicos adstringentes	Acne, acne vulgar, rosácea, espinhas
Antiácidos, Antieméticos, Antifiséticos	Acidez estomacal, azia, desconforto estomacal, dor de estômago, dispesia, enjoo, náusea, vômito, epigastralgia, má digestão, queimação, pirose, esofagite péptica, distensão abdominal, cinetose, hérnia de hiato
Antibacterianos tópicos	Infecções bacterianas da pele
Antidiarreicos	Diarreia, disenteria
Antiespasmódicos	Cólica, cólica menstrual, dismenorreia, desconforto pré-menstrual, cólica biliar/renal/intestinal
Antiflatulentos, Carminativos	Erução, flatulência, empachamento, estufamento, aerofagia pós-operatória, gases, meteorismo
Antiparasitários orais, Anti-helmínticos	Verminoses
Expectorantes, balsâmicos, mucolíticos. Sedativos da tosse	Tosse, tosse seca, tosse produtiva, tosse irritativa, tosse com catarro, mucofluidificante

Distúrbios digestivos autolimitados, como dispepsia, sensação de queimação na região esofágica, distensão abdominal e flatulência, constituem queixas comuns entre a população e frequentemente motivam a busca por atendimento nas unidades de saúde. Devido à sua alta prevalência e impacto na qualidade de vida dos pacientes, essas condições demandam atenção especial no contexto da assistência farmacêutica.

2.2. DISTÚRBIOS DIGESTIVOS

Os distúrbios gastrointestinais funcionais são bastante prevalentes na população e estão frequentemente presentes nos consultórios médicos. Mesmo assim, estes ainda são mal-compreendidos por parte dos clínicos, prejudicando a abordagem e tratamento adequado dos pacientes. Os distúrbios digestivos mais comuns estão relacionados a dispepsia, azia, hiperacidez, a flatulência ou combinação deles (De Farmácia, 2020).

A azia é um dos três problemas de saúde autolimitados mais frequentes e possui como principal sintoma a sensação de queimação e desconforto na garganta ou nas regiões superior e média do peito, causada pela hiperacidez do suco gástrico. (Richter, J.E., 2003; Blenkinsopp et al., 2008). Normalmente, os sintomas ocorrem após duas horas depois da ingestão de alimentos e podem ficar mais intensos quando o paciente ingere grandes porções de refeições, bebidas alcoólicas e frutas cítricas. Além disso, esses sintomas podem ser classificados como frequentes quando ocorrem duas ou três vezes por semana. (Berardi, R. et al., 2009).

Já a flatulência, é o processo de eliminação de gases intestinais que podem causar grande desconforto por provocar distensão abdominal, onde seu excesso por exemplo, pode indicar algum problema de saúde. Sua causa pode estar relacionada pela dispepsia, ingestão de ar pela boca, excesso de fibra, carboidratos não digeridos pelo estômago, carne e alimentos muito ricos em proteínas. Outros fatores como genética e má alimentação podem também levar à flatulência (Curtis J. & Hossein A., 2023).

O tratamento dos distúrbios digestivos consiste em medidas não farmacológicas e farmacológicas. A terapia não farmacológica possui finalidade de reduzir a frequência e a gravidade dos episódios, reduzir desconforto, prevenir complicações e principalmente, evitar a utilização desnecessária de medicamentos. Dentre as

medidas a serem tomadas, destacam-se modificações nos hábitos alimentares e no modo de vida do paciente (De Farmácia, 2020).

Já a terapêutica farmacológica, diferentes são os tipos de tratamento, sendo comumente utilizados associação de fármacos antiácidos e fármacos antifiséticos em formulações, como indicação para solução da azia, acidez e flatulência.

2.3. ANTIÁCIDOS

A crescente associação entre o conceito de saúde e o uso de medicamentos tem contribuído para o consumo excessivo de fármacos pela população. Nesse cenário, os antiácidos destacam-se como uma classe terapêutica de ampla relevância, especialmente por estarem amplamente disponíveis como MIPs. Essa facilidade de acesso, aliada à percepção de segurança, favorece seu uso frequente no contexto da automedicação, particularmente no tratamento sintomático de distúrbios digestivos leves. (Vassallo et al., 2019).

Os antiácidos são substâncias de natureza básica, que atuam neutralizando o ácido secretado pelas células parietais do estômago. São utilizados principalmente em tratamentos de episódios curtos e autolimitados de hiperacidez e como adjuvantes da terapia no tratamento em longo prazo de úlceras pépticas e de refluxo gastroesofágico (Goodman and Gilman, 2019). São encontrados no mercado, principalmente, sob a forma de associações medicamentosas contendo compostos básicos de alumínio, magnésio, simeticona e cálcio, além de outros excipientes da formulação (De Luca et al., 1999).

Essa classe medicamentosa são bases fracas que reagem com o ácido clorídrico gástrico, formando sal e água. Seu principal mecanismo de ação consiste em reduzir a acidez intragástrica. Entretanto, a capacidade de neutralização do ácido entre diferentes formulações comerciais de antiácidos é bastante variável, dependendo de sua velocidade de dissolução, hidrossolubilidade, taxa de reação com ácido e taxas de esvaziamento gástrico (Katzung et al., 2018).

A classe terapêutica dos antiácidos é composta fundamentalmente por compostos básicos de alumínio e de magnésio, que reagem lentamente com o ácido clorídrico, formando cloreto de magnésio ou cloreto de alumínio e água. Estes compostos diferem significativamente entre si quanto à potência, taxa de absorção, tempo de ação, efeitos secundários, complicações sistêmicas e interações

medicamentosas. Essas últimas são determinadas pela valência do cátion, dose utilizada, duração do tratamento e momento de administração do antiácido em relação ao outro fármaco (Henderson, 2000).

O fármaco hidróxido de alumínio e de magnésio são exemplos desta classe terapêutica comumente utilizados na clínica para alívio sintomático de hiperacidez, azia e má digestão devido à sua comprovada eficácia e por ser isentos de efeitos secundários por não serem absorvidos pelo trato gastrointestinal, onde os efeitos adversos sistêmicos são raros (de Freitas et al., 2006). A tabela 2 dispõe das diferentes formas farmacêuticas e apresentações disponíveis no mercado destes fármacos.

Tabela 2 – Apresentações e formas farmacêuticas disponíveis no mercado

Medicamento	Via de administração/apresentações	Posologia	Duração do tratamento	Contraindicações
Hidróxido de Alumínio	Comprimido mastigável 300 mg; Suspensão 61,5 mg/mL	Mastigar 1 ou 2 comprimidos, antes de engolir, 4 vezes ao dia; Administrar 5 mL, 4 vezes ao dia	5 dias	Insuficiência renal, hipofosfatemia
Hidróxido de Magnésio	Suspensão oral 120 mL	Administrar 5 mL, 3 a 6 vezes ao dia, nos intervalos entre as refeições e ao deitar-se	5 dias	Insuficiência renal, hipofosfatemia, hemorragia gastrointestinal ou retal
Hidróxido de Alumínio + Hidróxido de Magnésio	Comprimido mastigável 200 mg; Suspensão oral (60 mg + 40 mg)/mL	Mastigar 1 ou 2 comprimidos, antes de engolir, 4 vezes ao dia; administrar 10 mL, 1 hora depois das refeições	5 dias	Hipofosfatemia, hemorragia gastrointestinal ou retal, disfunção renal grave

Hidróxido de Alumínio + Hidróxido de Magnésio + Simeticona	Comprimido mastigável 200 mg; Suspensão oral (37 mg + 40 mg + 5 mg)/mL	Mastigar 1 ou 2 comprimidos, antes de engolir, 4 vezes ao dia; administrar 10 mL, 1 hora depois das refeições	5 dias	Insuficiência renal, hipofosfatemia
Bicarbonato de sódio + carbonato de sódio + ácido cítrico	Envelope em pó efervescente com 462 + 90 + 438 mg/mL de 5 g	Dissolver o conteúdo do envelope em meio copo, deve-se utilizar 1 hora após as refeições	5 dias	Alcalose metabólica, principalmente em pacientes com disfunção renal

FONTE: Adaptado do WHO Model Formulary, 2008; MEDLINEPLUS, 2017.

Neste trabalho, foram utilizadas suspensão oral, contendo em sua composição compostos de hidróxido de alumínio (37 mg/mL), hidróxido de magnésio (40 mg/mL) e simeticona (5 mg/mL), um medicamento similar encontrado no mercado, indicado para o tratamento dos sintomas da acidez estomacal, azia, desconforto estomacal, dor de estômago, dispepsia, queimação, esofagite péptica e hérnia de hiato. Também é utilizado como antifiséticos (antigases) para alívio dos sintomas do excesso de gases, inclusive nos quadros pós-operatórios. Está disponível comercialmente como suspensão oral, nas apresentações de 150 mL e 240 mL. Vale ressaltar que além de suspensão oral, pode-se encontrar o medicamento sob a forma farmacêutica de comprimido oral mastigável (Medquímica, 2022).

Essa suspensão oral é uma formulação com propriedades antiácidas e antiflatulentas. O hidróxido de alumínio e o hidróxido de magnésio neutralizam a acidez gástrica e a simeticona, um polímero de sílica, é importante no tratamento da aerofagia, promovendo a eliminação dos gases excessivos. Reações adversas são incomuns nas doses recomendadas (Medquímica, 2022).

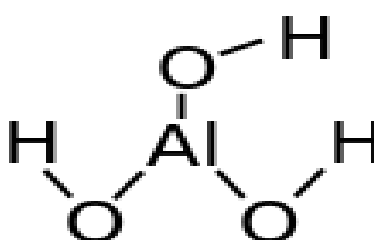
2.4. HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO

Um dos fármacos mais utilizados na clínica para o tratamento sintomático da azia e indigestão ácida é o hidróxido de alumínio $[Al(OH)_3]$, devido à sua comprovada

eficácia, a não interação medicamentosa com outros medicamentos, por apresentar poucas contraindicações, não ocorrer dependência e por ser isento dos efeitos secundários (Goodman and Gilman, 2019).

O hidróxido de alumínio é um sal inorgânico usado como antiácido, na qual atua como um composto básico neutralizando o ácido clorídrico nas secreções gástricas denominado quimicamente de $\text{Al}(\text{OH})_3$ e comercializado sob diversas formas farmacêuticas (Figura 1) (Silva, 2014).

Figura 1: Estrutura química do fármaco hidróxido de alumínio



É um composto amplamente utilizado na indústria farmacêutica, principalmente como antiácido, sendo lentamente solubilizado no estômago, reagindo com o ácido clorídrico para formar cloreto de alumínio e água, sendo assim, capaz de neutralizar o excesso de ácido gástrico, o que contribui para a elevação do pH gástrico e alívio de sintomas relacionados à hiperacidez, como dispepsia e refluxo gastroesofágico (Burns, 1991). Também inibe a ação da pepsina aumentando o pH e através da adsorção. Efeitos citoprotetores podem ocorrer através de aumentos no íon bicarbonato (HCO_3^-) e prostaglandinas. Suas propriedades antiácidas e a adequação terapêutica são muito influenciadas pelo cátion metálico (Goodman and Gilman, 2019). As propriedades físico-químicas deste fármaco são encontradas na Tabela 3.

Tabela 3: Propriedades físico-químicas do Hidróxido de Alumínio.

Fórmula molecular	AlH_3O_3
Aparência	Cristalino branco
Massa molecular	78.0036 g/mol
Solubilidade em água	Insolúvel
Ponto de fusão	300 °C
Densidade	2,42 g·cm ⁻³

Fonte: Adaptado do Drungbank, 2022.

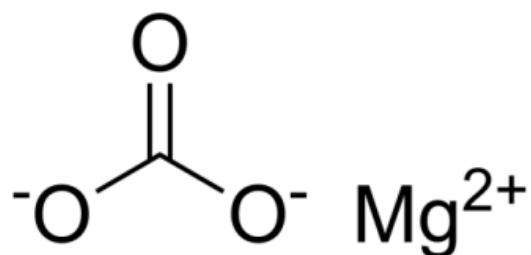
Além de seu uso como antiácido, o hidróxido de alumínio também possui propriedades adjuvantes em vacinas, atuando como um modulador da resposta imunológica ao antígeno (Awate et al., 2013). Nas formulações anti ácidas, geralmente é combinado com outros agentes, como hidróxido de magnésio ou simeticona, com o objetivo de potencializar o efeito terapêutico e minimizar efeitos colaterais como constipação intestinal, comumente associada ao uso isolado do $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Dollery, 1999).

No Brasil, o hidróxido de alumínio é comercializado sob a forma farmacêutica de solução oral e comprimido usualmente na concentração de 75 mg/mL. Os produtos estão disponíveis comercialmente sob a forma de genéricos e nomes comerciais, como exemplo, Gelusil®, Riopan®, Gastrogel® dentro outros disponíveis no mercado. (Brasil, 2022).

2.5. HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO

O hidróxido de magnésio $[\text{Mg}(\text{OH})_2]$ é um composto inorgânico utilizado na prática clínica como antiácido ou laxante dependendo da dose administrada. Disponível comercialmente sob a forma de suspensão líquida oral ou forma de comprimido mastigável (Figura 2). Sua ação antiácida se deve à neutralização do ácido clorídrico no estômago (Martindale, 2011).

Figura 2: Estrutura química do fármaco hidróxido de magnésio



Como um antiácido, é usado para o alívio temporário de azia, dor de estômago, estômago azedo ou indigestão ácida. A suspensão de hidróxido de magnésio neutraliza o ácido gástrico reagindo com ácido clorídrico no estômago para formar cloreto de magnésio e água. É praticamente insolúvel em água e não tem qualquer efeito até que reaja com o ácido clorídrico no estômago. Sendo assim, diminui o efeito irritante ácido direto e aumenta o pH no estômago, levando à inativação da pepsina.

O hidróxido de magnésio aumenta a integridade da barreira mucosa do estômago, além de melhorar o tônus dos esfíncteres gástrico e esofágico (Goodman and Gilman, 2019).

Através da ingestão de 0,5-1,5 gramas (em adultos) o hidróxido de magnésio atuará por simples neutralização ácida no estômago. Os íons hidróxido da suspensão de hidróxido de magnésio se combinarão com os íons ácidos H^+ do ácido clorídrico produzidos pelas células parietais do estômago. Esta reação de neutralização resultará na formação de cloreto de magnésio e água (Goodman and Gilman, 2019).

Além da neutralização da acidez gástrica, o hidróxido de magnésio possui efeito laxativo quando administrado em doses mais elevadas. Nessa função, atua como um agente osmótico que retém água no lúmen intestinal, promovendo o peristaltismo e facilitando a evacuação. Por essa razão, é também indicado em casos de constipação ocasional (Dollery, 1999). Em formulações antiácidas, é frequentemente associado ao hidróxido de alumínio com o objetivo de equilibrar os efeitos colaterais gastrointestinais: enquanto o magnésio tende a causar diarreia, o alumínio tem efeito constipante (Katzung et al., 2018). As propriedades físico-químicas deste fármaco são encontradas na Tabela 4.

Tabela 4: Propriedades físico-químicas do Hidróxido de Magnésio

Fórmula molecular	$Mg(OH)_2$
Aparência	Sólido branco
Massa molecular	58.33 g/mol
Solubilidade em água	9 $mg \cdot L^{-1}$ a 18 °C
Ponto de fusão	350 °C
Densidade	2,38 $g \cdot cm^{-3}$

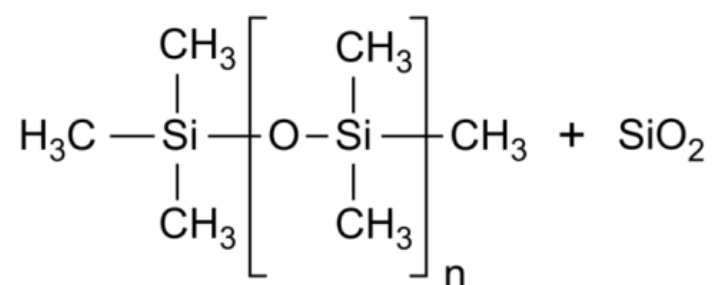
Fonte: Adaptado do Drungbank, 2022

Dessa forma, o hidróxido de magnésio permanece como um insumo farmacêutico ativo relevante, tanto pela sua eficácia terapêutica quanto pelos desafios analíticos que sua formulação impõe, especialmente no contexto do controle de qualidade de medicamentos.

2.6. SIMETICONA

A simeticona, cuja venda é isenta de prescrição médica no Brasil, é um exemplo de fármaco anti-fisético e vem sendo muito utilizada na clínica para alívio de gases, devido a sua eficácia, a não interação medicamentosa com outros medicamentos. É uma substância inerte, que não é solúvel em água ou álcool e não possui efeitos colaterais, atuando no estômago e no intestino, agindo pela redução da tensão superficial das bolhas de ar. A Figura 3 representa a estrutura química do fármaco, uma mistura composta de 93% a 96% de polímeros de siloxano estabilizados com dióxido de silício, que atua por um mecanismo puramente físico, sem absorção sistêmica significativa (Dollery, 1999).

Figura 3: Estrutura química do fármaco simeticona



A simeticona atua por meio da redução da tensão superficial das bolhas de gás presentes no trato gastrointestinal, promovendo sua coalescência e facilitando a eliminação dos gases por vias fisiológicas. Esse mecanismo é puramente físico, sem interferência na motilidade intestinal ou na secreção gástrica, o que contribui para seu perfil de segurança elevado, inclusive em populações pediátricas e sensíveis (Martindale, 2011). Trata-se de um fármaco de ação local e curta duração, geralmente administrado sob demanda. Por não ser absorvida pelo trato gastrointestinal, a simeticona apresenta amplo índice terapêutico e baixo potencial de toxicidade, sendo, portanto, considerada isenta de efeitos colaterais relevantes (Drugbank, 2022). As propriedades físico-químicas deste fármaco são encontradas na Tabela 5.

Tabela 5: Propriedades físico-químicas da simeticona

Fórmula molecular	$C_6H_{18}O_4Si_3$
Aparência	Emulsão
Massa molecular	238.461 g/mol

Fonte: Adaptado do DRUGBANK, 2022.

No Brasil, o fármaco é comercializado em diversas apresentações na forma farmacêutica (Tabela 6) de soluções orais, comprimidos mastigáveis e cápsulas moles (Sanches, 2019).

Tabela 6: Informações sobre os produtos disponíveis comercialmente.

Fármaco	Apresentação	Concentração
Simeticona	Emulsão Oral	75mg/ML
Simeticona	Comprimido	40mg
Simeticona	Cápsula Mole	125mg

Fonte: Adaptada BRASIL, 2018

Além disso, o fármaco é comumente associado a antiácidos, como o hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio, para formulações indicadas no tratamento da dispepsia funcional e outras condições gástricas leves (Katzung et al., 2018)

2.7. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

O processo de fabricação de medicamentos é uma indústria extremamente regulamentada, onde várias agências reguladoras atuam fortemente em fiscalização com a finalidade de garantir a qualidade dos processos e do produto a ser comercializado (Nemitz et al., 2016). No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658, instituída pela ANVISA, estabelece diretrizes rigorosas para as boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos, onde a qualidade e a segurança dos medicamentos industrializados são garantidas devido às necessidades do cumprimento dessas diretrizes.

A BPF é como um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores

governamentais nacionais e internacionais, cuja obrigação é zelar pelo bem-estar da sociedade (Tabersky et al., 2018)

Essas diretrizes são fundamentais para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos em todas as etapas de sua produção (Brasil, 2022). Nesse contexto, o setor denominado CQ desempenha papel fundamental na indústria farmacêutica, garantindo que medicamentos sejam comercializados com alto grau de qualidade.

Segundo a RDC Nº 658 de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos:

“O CQ é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória” (Brasil, 2022).

O CQ é definido como o conjunto sistemático de operações que envolvem a programação, coordenação e execução de atividades destinadas à verificação e garantia de que os produtos atendam aos requisitos estabelecidos de qualidade. Essas operações são fundamentadas em análises e medições específicas, realizadas por meio de métodos validados e padronizados. No contexto da indústria farmacêutica, a implementação rigorosa do CQ é de fundamental importância para assegurar a qualidade, segurança, eficácia e confiabilidade dos medicamentos, promovendo, assim, a proteção da saúde pública e a conformidade com os regulamentos sanitários vigentes (Hiyama, 2010).

Tal setor deve efetuar análises qualitativa e quantitativa em matérias-primas, produtos em processo e produtos acabados, garantindo autenticidade e confiança nos resultados para então, poder realizar sua liberação para comercialização. As análises físico-químicas em conjunto com as microbiológicas são etapas imprescindíveis para garantir a qualidade de matérias-primas e produtos acabados a serem comercializados, assim como sua administração segura e eficaz (Nemitz et al., 2016).

Existem diversas técnicas e métodos analíticos quantitativos que são empregados por parte do controle de qualidade de medicamentos para análises dos fármacos. Dentre os métodos, estão os gravimétricos que determinam a massa do

analito ou de algum composto quimicamente a ele relacionado. Os métodos volumétricos, onde mede-se o volume da solução contendo reagente em quantidade suficiente para reagir com todo analito presente. Os métodos espectroscópicos, que se baseiam na medida da interação entre a radiação eletromagnética e os átomos ou as moléculas do analito, ou ainda a produção de radiação pelo analito. Há também os métodos cromatográficos, definidos como métodos de separação de componentes semelhantes e misturas complexas (Crouch, 1992). A Tabela 7 apresenta os principais métodos usados na análise quantitativa e as propriedades físicas envolvidas na determinação.

Tabela 7: Métodos para análise quantitativa.

Métodos	Subclassificação	Propriedade Física
Clássicos	Gravimetria, titulometria gravimétrica	Massa
	Titulometria volumétrica, gasometria volumétrica	Volume
Ópticos	Espectroscopia de emissão, fotometria de chama, fluorescência.	Emissão de radiação
	Espectrofotometria (raio X, UV Visível, IV); fotometria de filtro, calorimetria;	Absorção de radiação
		Espalhamento de radiação
	Turbidimetria	Refração de radiação
	Refratometria	Rotação de radiação
Elétroanalíticos	Polarimetria	
	Potenciometria	Potencial Elétrico
	Condutometria	Condutância elétrica

	Coulometria	Quantidade de eletricidade
	Espectroscopia de massas	Relação massa-carga
Diversos	Cromatografia	Separação de substâncias

Fonte: Ohlweiler, 1976.

Em função da seriedade que este tipo de controle reveste, grande parte das propostas analíticas está fundamentada em técnicas instrumentais modernas, muitas vezes demoradas e onerosas, dentre as quais se destacam a cromatografia em fase líquida de alta eficiência e a cromatografia em fase gasosa. Estes métodos analíticos, apesar de serem muito utilizadas pelas indústrias farmacêuticas no controle de qualidade de medicamentos, apresentam algumas limitações, pois em geral são métodos morosos, necessitam de preparos prévios de amostras e padrões e utilizam grandes quantidades de solventes e reagentes, prejudicando o meio ambiente (Mulle, 2009).

Deste modo, diante da necessidade de métodos com rapidez analítica, baixo consumo de solventes, mínimo preparo de amostras e menor geração de resíduos, a espectroscopia no infravermelho surge como uma alternativa viável pois apresenta tais vantagens, principalmente quando associadas às ferramentas de calibração multivariada (Mulle, 2009). Além disso, essa técnica fornece informações qualitativas e quantitativas importantes a respeito de sistema complexos (como mistura de fármacos) e possibilitam as análises de amostras em todas as formas farmacêuticas, sem necessidade de um preparo prévio de amostras, sendo assim, considerada promissora quando aplicada a rotinas e controle em processo e controle de qualidade em indústrias farmacêuticas (Silva, 2008)

A associação entre dois ou mais fármacos em uma mesma formulação, é um recurso terapêutico bastante comum, utilizado na maioria das vezes, com o objetivo de potencializar a ação esperada do medicamento. Métodos de análise para preparações farmacêuticas contendo hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona é bastante escassa. A quantificação de $\text{Al}(\text{OH})_3$ em formulações farmacêuticas representa um desafio, especialmente devido à sua baixa solubilidade em água e à complexidade das matrizes em que está inserido. Já o $\text{Mg}(\text{OH})_2$, é comumente incluído em suspensões orais, dada sua baixa solubilidade em água, o que exige técnicas analíticas apropriadas para sua quantificação. Métodos clássicos,

como complexometria e gravimetria, são descritos em compêndios oficiais e utilizados em ambientes laboratoriais e industriais.

Para a quantificação da simeticona em formulações farmacêuticas, representa-se um desafio principalmente devido à sua natureza apolar, baixa solubilidade em água e ausência de grupos funcionais que absorvem fortemente na A espectroscopia no ultravioleta visível (UV-Vis). Por isso, métodos como extração com solventes orgânicos combinados a técnicas espectroscópicas são utilizados como métodos de referência para quantificação deste fármaco (Ferreira et al., 2019). Ressalta-se que poucos são os estudos na literatura analítica pesquisada para as análises quantitativas desses fármacos, o que justifica a necessidade de se encontrar técnicas alternativas para a determinação desses fármacos.

Neste contexto, técnicas modernas como a espectroscopia no infravermelho associada à calibração multivariada têm emergido como alternativas promissoras para determinação em matrizes complexas, oferecendo rapidez, redução de consumo de reagentes, menor impacto ambiental (Ferreira et al., 2019).

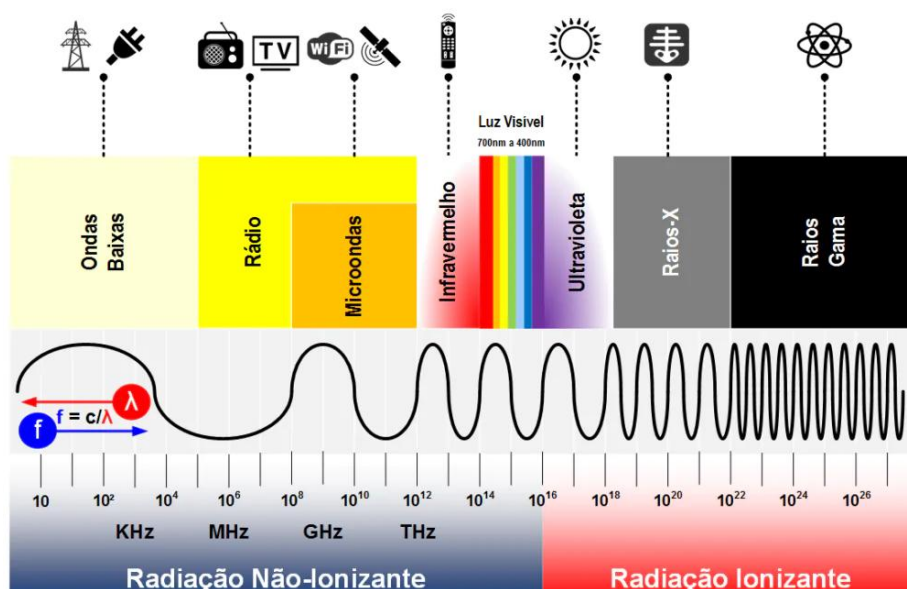
2.8. ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

A espectroscopia consiste no estudo das interações entre a radiação eletromagnética e a matéria, permitindo a caracterização de substâncias com base em seus comportamentos ópticos específicos (Skoog et al., 2000). A espectrofotometria, por sua vez, corresponde às técnicas analíticas que utilizam a radiação luminosa para a determinação quantitativa de espécies químicas em solução (Chavan et al, 2017). Essa metodologia é amplamente empregada na análise de fármacos, fundamentando-se na absorção seletiva da radiação eletromagnética por determinadas substâncias, em comprimentos de onda característicos, o que possibilita a sua quantificação (Harris, 2001; Gil, 2010).

O espectro eletromagnético, ilustrado na figura 04, abrange uma ampla faixa de energias e comprimentos de onda, sendo convencionalmente segmentado em distintas regiões espectrais. Os efeitos moleculares associados a cada uma dessas regiões estão diretamente relacionados à quantidade de energia transportada pela radiação incidente. A região do infravermelho localiza-se entre as faixas do espectro visível e das micro-ondas, sendo caracterizada por radiação de baixa energia, cuja

interação com a matéria está predominantemente associada a transições vibracionais em moléculas (Chavan et al, 2017).

Figura 4 – Regiões do espectro eletromagnético



Fonte: Da Costa, 2019

A região do espectro eletromagnético de infravermelho que é compreendida entre a região do visível e a região das micro-ondas, abrange a faixa de aproximadamente 12.800 a 10 cm^{-1} . Essa região é convencionalmente subdividida em três intervalos distintos, com base nas características espectroscópicas das transições moleculares observadas. A faixa compreendida entre 10 e 200 cm^{-1} é denominada infravermelho distante (*far infrared*, FIR), estando associada predominantemente a transições rotacionais e vibrações de baixa energia. O intervalo entre 200 e 4000 cm^{-1} corresponde ao infravermelho médio (*mid infrared*, MIR), sendo amplamente utilizado na identificação de grupos funcionais através de transições vibracionais fundamentais. Por fim, a região entre 4000 e 12.800 cm^{-1} é conhecida como infravermelho próximo (*near infrared*, NIR), envolvendo sobretons e combinações de bandas vibracionais, e é frequentemente empregada em análises rápidas e não destrutivas de materiais orgânicos e biológicos, conforme tabela 8. (Muller, 2009).

Tabela 8: Regiões espectrais do infravermelho

Região	Faixa de número de onda (cm ⁻¹)	Concentração
Próximo	12800 a 4000	0,78 a 2,5
Médio	4000 a 200	2,5 a 50
Distante e longínquo	200 a 10	50 a 1000

Fonte: Skoog *et al*, 1998.

Ao contrário das radiações nas regiões do ultravioleta e do visível que, ao incidirem sobre uma molécula causam transições eletrônicas, a radiação infravermelha causa alterações nos modos rotacionais e vibracionais das moléculas. Dessa forma, a espectroscopia no infravermelho está baseada no fato que, quando as moléculas absorvem luz, de determinada frequência, elas são excitadas a um nível de energia mais alto. Para que uma molécula possa absorver radiação com comprimento de onda no infravermelho, esta precisa apresentar uma variação no momento de dipolo como consequência do movimento vibracional. Tal radiação induz transições em estados vibracionais e rotacionais associados com o estado eletrônico fundamental das moléculas (Skoog et al., 2000). Os átomos, ou grupo de átomos, dos compostos orgânicos vibram com maior rapidez e com maior amplitude em torno das ligações covalentes que os unem. Estas vibrações são quantizadas e, quando ocorrem, os compostos absorvem energia infravermelha em certas regiões do espectro. Assim, a formação do espectro na região do infravermelho será resultado da frequência de absorção, que depende da massa dos átomos, do arranjo geométrico dos átomos e da força de ligação entre eles (Scharder, 1995).

A deformação axial e a deformação angular são os tipos de vibrações moleculares observados nos espectros no infravermelho. A deformação axial ou estiramento é um movimento rítmico ao longo do eixo de ligação em que a distância entre os átomos aumenta ou diminui enquanto a deformação angular é um movimento em que ocorrem variações nos ângulos das ligações químicas (Holler; Skoog; Crouch, 2009).

Os espectros na região do infravermelho podem ser adquiridos por meio de métodos de transmissão ou por métodos de reflectância. Os métodos de transmissão baseiam-se na absorção da radiação em números de ondas específicos enquanto passam pela amostra, que pode ser líquida, gasosa ou sólida. Já os

métodos de reflectância podem ser por meio de reflexão interna como o reflectância total atenuada (ATR) ou por reflexão externa que pode ser especular ou difusa (Stuart, 2004).

O método de transmissão, ocorre quando a radiação infravermelha atravessa a amostra, sendo parcialmente absorvida e parcialmente transmitida. Trata-se de uma abordagem versátil, aplicável a amostras nas fases sólida, líquida ou gasosa. No entanto, a reprodutibilidade do caminho óptico — especialmente no caso de amostras sólidas preparadas na forma de pastilhas — constitui uma limitação significativa para aplicações quantitativas, devido à dificuldade em manter espessuras uniformes (Smith, 2011).

Os espectrômetros de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) são atualmente os mais utilizados, pois proporcionam um espectro de melhor qualidade, que é adquirido mais rapidamente (Stuart, 2004). É uma técnica analítica amplamente empregada na caracterização de substâncias orgânicas e inorgânicas. Trata-se de um método com requerimentos mínimos de preparo de amostras, cuja instrumentação é amplamente disponível em laboratórios de pesquisa e controle de qualidade (Souza, 2012; Smith, 2011). A técnica baseia-se na interação da radiação infravermelha com a matéria, promovendo transições vibracionais nos enlaces químicos das moléculas. Cada grupo funcional apresenta modos vibracionais característicos, gerando bandas em regiões específicas do espectro, que podem ser influenciadas por acoplamentos com grupos vizinhos. Assim, o espectro infravermelho funciona como uma impressão digital da substância, sendo extremamente útil para identificação e confirmação estrutural (Pavia et al., 2015).

Em contrapartida, os métodos baseados em reflexão têm se mostrado particularmente eficazes na análise de amostras que apresentam desafios no preparo para análise por transmissão, como borrachas, alimentos e fármacos. Os espectros obtidos por reflexão são adequados tanto para análises qualitativas quanto quantitativas. Dentre as principais técnicas de aquisição espectral por reflexão, destacam-se: reflexão especular externa, ATR e reflexão difusa (DRIFTS, *Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform*), cada uma com aplicações específicas conforme a natureza da amostra analisada. A escolha entre os diferentes modos de aquisição deve considerar a natureza da amostra, os objetivos da análise e as

limitações instrumentais, de forma a maximizar a eficiência e a confiabilidade dos dados espectrais obtidos (Song et al., 2020)

A aplicação desta técnica espectrofotométrica não se restringe somente a determinação dos teores de fármacos em diferentes formas farmacêuticas, tais como soluções, suspensões, pós, comprimidos intactos e creme de uso tópico. É também aplicado na quantificação de fármacos de baixa dosagem (Chalus et al., 2005), identificação de matérias-primas e excipientes (Swarbrick, 2008), para medição do tamanho de partícula (Peguero, 2008), análise polimórfica, determinação de umidade em vários produtos intermediários e acabados (Wang et al., 2009) e identificação de medicamentos falsificados (Zhang et al., 2008; Fua, et al., 2010).

Como alternativa, os métodos baseados em reflexão têm ganhado destaque, sobretudo em casos em que o preparo da amostra inviabiliza a análise por transmissão. Técnicas como ATR e DRIFTS permitem a análise direta de materiais com superfícies irregulares ou de difícil manuseio, como borrachas, alimentos e produtos farmacêuticos (Griffiths & De Haseth, 2007). O uso de cristais de ATR, por exemplo, simplifica o preparo da amostra e melhora a reprodutibilidade, sendo uma das configurações mais empregadas atualmente.

2.9. REFLEXÃO TOTAL ATENUADA (ATR)

A espectroscopia no infravermelho com transformada de FTIR é uma das ferramentas mais utilizadas na caracterização de compostos químicos, sendo essencial em diversas áreas, como farmacologia, ciência dos materiais, alimentos e meio ambiente. Dentro desse espectro de técnicas, destaca-se a ATR, um método inovador que permite a análise direta de amostras sólidas, líquidas e pastosas, sem a necessidade de preparação complexa ou uso de solventes, tornando-se uma aliada valiosa da química verde (Alkhuder, 2022).

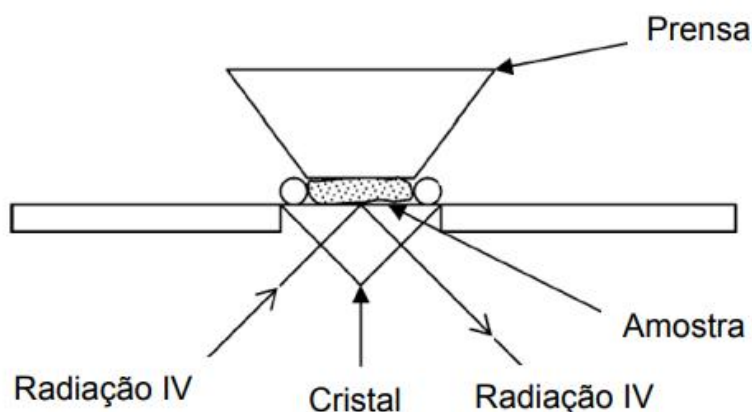
A espectroscopia na região do infravermelho por reflexão total atenuada (FTIR/ATR) constitui uma técnica analítica robusta e amplamente empregada para a obtenção de espectros vibracionais de amostras que apresentam limitações quanto ao preparo convencional, como sólidos com baixa solubilidade, filmes poliméricos, pastas, suspensões, adesivos e pós. Essa metodologia destaca-se pela elevada versatilidade e pelo requisito mínimo de preparo da amostra, sendo

especialmente vantajosa em contextos que demandam rapidez e preservação da integridade do material. O princípio operacional do FTIR/ATR baseia-se no contato íntimo entre a amostra e um cristal de elevado índice de refração — denominado elemento de reflexão interna (IRE, *Internal Reflection Element*) —, no qual a radiação infravermelha sofre múltiplas reflexões internas, gerando uma onda evanescente que penetra superficialmente na amostra e permite a coleta do espectro (Song et al., 2020).

Esta técnica caracteriza-se pelas múltiplas reflexões de radiação infravermelha que ocorrem no interior de cristais, de materiais com alto índice de refração como, por exemplo, o seleneto de zinco (ZnSe), interagindo apenas com a amostra que estiver superficialmente no cristal (Ferrão, 2001). O princípio deste tipo de espectroscopia baseia-se na ocorrência de reflexão com a passagem de um feixe de radiação de um meio mais denso (cristal de ATR) para um menos denso (amostra). A fração do feixe de luz incidente refletida aumenta de forma direta e progressiva ao ângulo de incidência.

Essa onda interage com a amostra numa profundidade típica de 0,5 a 5 micrômetros, permitindo a detecção de grupos funcionais e ligações moleculares sem a destruição do material analisado, conforme ilustrado na Figura 5. A radiação refletida retorna ao detector, gerando um espectro que pode ser interpretado para identificar e quantificar componentes químicos da amostra (Smith, 2011).

Figura 5 – Esquema do acessório ATR



Fonte: Harrick, 1964.

O uso da ATR tem crescido exponencialmente em diversos setores. Na indústria farmacêutica, a técnica é aplicada na identificação de princípios ativos e

no controle de qualidade de formulações, muitas vezes substituindo métodos mais demorados e poluentes. Já na ciência dos materiais, permite a caracterização de polímeros, superfícies e revestimentos, sendo eficaz na análise de processos de envelhecimento e degradação de materiais. No setor alimentício, a ATR-FTIR é empregada na verificação da autenticidade de produtos, como azeites, mel e bebidas, muitas vezes com auxílio de ferramentas estatísticas (quimiometria) (Alkhuder, 2022).

A técnica de ATR-FTIR configura-se como uma técnica analítica rápida, exigindo preparo mínimo de amostras e pouca manipulação da mesma, proporcionando, desse modo, resultados sensíveis e exatos (Pasquini, 2003). Essa metodologia é amplamente empregada na caracterização qualitativa de compostos orgânicos, uma vez que os modos vibracionais característicos dos grupos funcionais promovem a formação de bandas em regiões específicas do espectro infravermelho. Tais frequências podem sofrer deslocamentos em decorrência de interações com grupos funcionais adjacentes, como acoplamentos vibracionais. Dessa forma, o espectro infravermelho fornece um conjunto de informações estruturais detalhadas, funcionando como uma impressão digital da substância analisada. Adicionalmente, a técnica FTIR apresenta aplicabilidade em análises quantitativas, considerando que a intensidade das bandas de absorção correlaciona-se diretamente com a concentração dos analitos presentes (Souza, 2012).

Uma das limitações da técnica FTIR/ATR reside na dificuldade de se obter reprodutibilidade adequada nas medições, decorrente da variabilidade no contato físico entre a amostra e o elemento de IRE. Essa inconsistência é frequentemente observada por meio da variação na intensidade das bandas espectrais em função da pressão aplicada. A aplicação de maior pressão promove uma interface mais eficiente entre a amostra e o cristal, resultando no aumento da intensidade das bandas de absorção. Além da pressão, a área efetiva de contato entre a amostra e o cristal ATR é outro fator crítico para garantir a reprodutibilidade dos dados espectrais. Para fins de quantificação, é fundamental assegurar que toda a superfície ativa do cristal esteja em contato uniforme com a amostra, de modo a evitar discrepâncias nas medidas analíticas (Ferrão, 2001).

Contudo, a ATR apresenta vantagens significativas sobre outras modalidades do FTIR. Uma das mais notáveis é a eliminação da necessidade de preparação extensiva da amostra, como moagem e mistura com sais (ex. Brometo de potássio

(KBr)), ou o uso de células líquidas com solventes orgânicos, que frequentemente são tóxicos ou voláteis. Essa abordagem direta reduz o tempo de análise, minimiza a geração de resíduos e melhora a segurança operacional — aspectos fundamentais em laboratórios que adotam os princípios da Química Verde (Anastas & Warner, 1998). Dessa forma, o ATR contribui diretamente para os princípios de prevenção de resíduos, uso de métodos analíticos mais seguros e análise em tempo real.

Portanto, a técnica representa um avanço significativo na espectroscopia moderna. Sua simplicidade, rapidez, e compatibilidade com práticas laboratoriais sustentáveis a tornam essencial para pesquisadores e profissionais que buscam conciliar precisão analítica com responsabilidade ambiental. Ao eliminar etapas dispendiosas e minimizar o impacto ambiental dos processos laboratoriais, a ATR-FTIR exemplifica como a ciência analítica pode se adaptar aos desafios contemporâneos da sustentabilidade (química verde) e da inovação tecnológica. (Reich, 2005; Özdemir & Ozturk, 2004).

2.10. QUÍMICA VERDE

A crescente preocupação com os impactos ambientais causados por processos industriais e laboratoriais associados aos riscos toxicológicos gerados pela produção química convencional, impulsionou o surgimento de abordagens mais sustentáveis na ciência. Nesse contexto, a química verde surge como uma filosofia e prática científica voltada para a concepção de produtos e processos químicos que reduzam ou eliminem o uso e a geração de substâncias perigosas à saúde humana e ao meio ambiente, buscando integrar os conceitos de sustentabilidade ao desenvolvimento científico e tecnológico, propondo alternativas limpas, eficientes e seguras (Yabré et al., 2018)

O termo foi formalmente introduzido no início da década de 1990, impulsionado por políticas públicas nos Estados Unidos, e rapidamente se disseminou entre cientistas preocupados com a sustentabilidade e a inovação responsável. A química verde baseia-se em alguns princípios fundamentais, os quais fornecem diretrizes para tornar os processos químicos mais sustentáveis. Entre eles, destacam-se a prevenção da geração de resíduos, o uso de matérias-primas renováveis, a redução da toxicidade de reagentes e produtos, e o uso de

catalisadores em vez de reagentes estequiométricos. Esses princípios promovem a eficiência atômica, o baixo consumo energético e a biodegradabilidade dos produtos, contribuindo para o chamado "desenho químico inteligente". (Anastas & Warner, 1998).

Historicamente, os avanços na indústria química foram acompanhados de problemas como emissões de gases tóxicos, uso de solventes perigosos e geração de resíduos persistentes. Embora esses impactos tenham sido considerados inevitáveis no passado, a química verde propõe um modelo inovador de desenvolvimento baseado na eficiência, segurança e respeito aos limites ecológicos (Cann & Connelly, 2000).

Os princípios da química verde vêm sendo aplicados com sucesso em diversas áreas, incluindo a indústria farmacêutica, a síntese de polímeros, a catálise heterogênea, a química de materiais e a conversão de biomassa. No setor farmacêutico, por exemplo, empresas têm reformulado suas rotas sintéticas para reduzir o uso de solventes orgânicos tóxicos, atribuindo processos com rotas verdes, de forma a melhorar o rendimento, contribuindo assim para maior eficiência, menor geração de resíduos e maior segurança no processo de fabricação de medicamentos (Trost, 1991; Sheldon, 2007).

Outra aplicação promissora é o uso de solventes verdes, como líquidos iônicos, e substâncias que substituem solventes orgânicos voláteis, reduzindo riscos à saúde e ao meio ambiente (Kerton, 2009). Além disso, o avanço de tecnologias como a síntese assistida por micro-ondas, a química em fluxo contínuo e a química computacional tem permitido o desenvolvimento de métodos sintéticos mais rápidos e eficientes (Kappe, 2004).

Nesse contexto, o uso da técnica de espectrometria de infravermelho por ATR associada à calibração multivariada em doseamento de fármacos, desempenha papel crucial no cenário da sustentabilidade. A espectroscopia no infravermelho tem se destacado como uma ferramenta poderosa e ecologicamente responsável, sendo cada vez mais empregada em análises diretas de substâncias e materiais. Essa técnica contribui de forma expressiva para os princípios da química verde, sobretudo na prevenção da poluição, na redução de resíduos, toxicidade e na eficiência energética (Naz, A., et al. 2021).

2.11 ESPECTROSCOPIA NO IR ASSOCIADA A CONTROLE DE PROCESSO FARMACÊUTICOS

Com a crescente demanda por qualidade, rastreabilidade e eficiência na produção de medicamentos, a indústria farmacêutica tem adotado tecnologias analíticas avançadas que permitem o monitoramento em tempo real de processos produtivos, com o objetivo de garantir maior controle de qualidade, eficiência e conformidade com normas regulatórias. Nesse contexto, a espectroscopia no infravermelho (IR), tem se destacado como uma ferramenta fundamental no conceito de *Process Analytical Technology* (PAT), para o monitoramento e controle em tempo real de processos produtivos (FDA, 2004).

Entre essas tecnologias, destaca-se a espectroscopia no infravermelho MIR, que se insere no escopo do conceito de PAT, proposto pela *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA, 2004). Sua aplicação em controle de processo permite a obtenção de informações químicas detalhadas sobre a composição das amostras, viabilizando análises quantitativas e qualitativas diretas, rápidas e não destrutivas (Reich, 2005; Roggo et al., 2007).

A espectroscopia MIR fornece espectros ricos em informações estruturais, tornando-se particularmente útil na identificação e quantificação de fármacos e excipientes. Quando acoplada a técnicas de ATR, a MIR permite a análise direta de sólidos, pastas e pós sem necessidade de preparo extensivo da amostra (Griffiths & de Haseth, 2007).

Entre as principais vantagens do uso da espectroscopia IR associada ao controle de processo, destacam-se a rapidez da análise, a redução de consumo de reagentes, a eliminação de etapas de preparo de amostra e a possibilidade de monitoramento contínuo *in-line* ou *at-line* (Pasquini, 2003; Reich, 2005). Sistemas MIR embarcados em linhas de produção (*in-line* ou *on-line*) são utilizados para otimizar etapas críticas, como a granulação úmida, secagem e compressão de comprimidos. O resultado é a redução do tempo de liberação de lotes, maior controle de qualidade e economia de recursos, integrando-se assim, aos conceitos de PAT e *Quality by Design* (QbD), promovendo um entendimento aprofundado dos processos e permitindo a detecção precoce de desvios. Essa abordagem favorece uma produção contínua, robusta e de menor variabilidade, além de atender aos requisitos das agências reguladoras, como FDA e ANVISA (ICH Q8(R2), 2009).

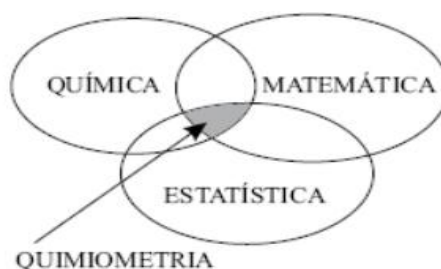
Neste contexto, a associação da espectroscopia IR com técnicas de calibração multivariada, se torna uma excelente alternativa para análises de rotina de laboratórios de controle de qualidade de medicamentos e no monitoramento do processo produtivo de indústrias farmacêuticas, possibilitando o desenvolvimento de modelos estatísticos robustos, capazes de realizar previsões quantitativas em tempo real com elevada precisão e reprodutibilidade, sendo uma ferramenta importante ao setor industrial.

2.12. QUIMIOMETRIA

A quimiometria é uma área interdisciplinar que combina estatística, matemática, ciência da computação e química analítica, com o objetivo de otimizar experimentos, definir ou selecionar as condições ótimas de medidas e experimentos, interpretar dados complexos e extrair informações relevantes de conjuntos multivariados de dados químicos. Surgida na década de 1970, se tornou essencial no contexto da química moderna, especialmente diante do aumento na complexidade e no volume dos dados gerados por técnicas instrumentais como espectroscopia, cromatografia, espectrometria de massas e outras análises físico-químicas (Massart et al., 1997).

Pode ser definida como a utilização de métodos matemáticos, estatísticos e computacionais a dados de origem para a obtenção de informações químicas. Consiste em um conjunto de técnicas de cálculo com o objetivo de promover a obtenção de informação útil de um conjunto complexo de dados, englobando conceitos de planejamento experimental, pré-processamento de dados, estatística e análise multivariada, com intuito de investigar, interpretar, classificar e fazer previsões de conjunto de dados de interesse químico (Figura 6) (Souza, 2012).

Figura 6 – Interdisciplinaridade da quimiometria



Constitui uma ferramenta essencial na interpretação de dados analíticos, permitindo a extração de informações adicionais às obtidas por métodos convencionais, visando otimizar processos analíticos e interpretar grandes volumes de dados de forma mais eficiente. Suas aplicações são amplas e podem ser integradas a diversas técnicas instrumentais, como espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas, cromatografia, entre outras (Brereton, 2003; Wold et al., 2001). Entre as principais vantagens da aplicação da quimiometria destacam-se a elevada exatidão e precisão das predições, a rapidez na obtenção de resultados e a simplicidade dos modelos gerados, o que favorece sua utilização em ambientes laboratoriais com alta demanda analítica (Martens, 1989).

Atualmente, uma ampla variedade de softwares quimiométricos e ambientes computacionais estão disponíveis no mercado, oferecendo suporte ao desenvolvimento e à aplicação de métodos multivariados. Dentre os principais, destacam-se o Matlab, Minitab, Pirouette, SIMCA-P+ e The Unscrambler. Essas plataformas interativas de alto desempenho são voltadas ao cálculo numérico e trabalham, predominantemente, com estruturas matriciais como unidade básica de informação, o que as torna particularmente adequadas para o tratamento de dados analíticos complexos (Brereton, 2003; Eriksson et al., 2006). O domínio dessas ferramentas é essencial para a correta implementação de técnicas quimiométricas, bem como para a compreensão dos algoritmos empregados, a interpretação dos modelos gerados e a avaliação crítica dos resultados obtidos.

Uma das principais ferramentas nesse contexto é a análise de componentes principais (PCA, do inglês *Principal Component Analysis*), utilizada com objetivo de visualizar a estrutura dos dados, encontrar similaridades entre amostras, detectar amostras anômalas (*outliers*) e reduzir a dimensionalidade do conjunto de dados (Otto, 2017). Além disso, para fins preditivos, destaca-se a regressão por mínimos quadrados parciais (PLS, *Partial Least Squares*), amplamente empregada para relacionar variáveis espectrais (matriz X) com variáveis de resposta (matriz Y), como concentrações químicas. A PLS é particularmente eficaz em situações em que há colinearidade entre as variáveis independentes e em sistemas com muitos mais preditores do que amostras (Beebe et al., 1998).

O processo típico de um estudo quimiométrico inclui a aquisição de dados experimentais, seu pré-processamento (como correção de espalhamento, normalização e derivação espectral), a divisão dos dados em conjuntos de calibração

e validação, a construção de modelos estatísticos (como PLS ou PCA) e, por fim, a validação desses modelos por meio de métricas como R^2 , erro quadrático médio (RMSE) e validação cruzada (Bro & Smilde, 2003).

Dentre as diversas subáreas de pesquisa envolvendo métodos quimiométricos pode-se destacar a calibração multivariada, planejamento de experimentos e reconhecimento de padrões. Neste trabalho, utilizou-se a técnica de calibração multivariada associada a técnica de infravermelho médio, onde busca-se estabelecer um modelo que relaciona uma série de medidas (químicas ou espectrais) realizadas em amostras com uma determinada propriedade (concentração, por exemplo) (Souza, 2012).

2.13. CALIBRAÇÃO MULTIVARIADA

Uma ferramenta quimiométrica muito útil e que vem sendo bastante difundida na química analítica é a calibração multivariada, a qual permite correlacionar os diferentes fatores que estão presentes numa amostra, especialmente em amostras complexas, como um medicamento. As espectroscopias são grandemente beneficiadas por esta ferramenta, pois com o seu uso, é possível utilizar mais de um comprimento de onda, por exemplo, para a quantificação de uma substância ou mais substâncias, sendo comum o uso de grandes regiões do espectro, ou até mesmo o espectro inteiro, o que representa uma maior confiabilidade para a quantificação (Ferreira et al., 1999).

A calibração multivariada consiste em um conjunto de técnicas estatísticas utilizadas para construir modelos preditivos que correlacionam variáveis espectrais (ou outras variáveis instrumentais) com parâmetros físico-químicos ou concentração de analitos em amostras complexas. Essa abordagem se diferencia da calibração univariada por considerar simultaneamente múltiplas variáveis independentes, proporcionando modelos mais robustos, especialmente em sistemas altamente colineares e ruidosos (Brereton, 2003). Nesses sistemas, a conversão da resposta instrumental no dado químico de interesse requer a utilização de técnicas de estatística multivariada, álgebra linear e análise numérica. Essas técnicas se constituem numa das principais alternativas para a interpretação de dados e para aquisição do máximo de informações sobre o sistema (Bruns e Faigle, 1985).

Assim, ferramentas quimiométricas, tais como a calibração multivariada, são cada vez mais utilizadas, de maneira a permitir a utilização de toda a informação espectral relevante, ou seja, permitem manipular dados de absorbância espectrais associadas a um ou mais números de onda ao mesmo tempo e a concentração dos analitos (Pollanen et al., 2005; Zamora et al., 1997).

A construção de um modelo de calibração multivariada compreende diversas etapas fundamentais: o pré-processamento dos dados espectrais (como correção de espalhamento de luz, normalizações, entre outros), a divisão dos dados em conjuntos de calibração e validação, e a validação cruzada para evitar sobre ajuste. A validação externa, com amostras independentes, é essencial para testar a generalização do modelo (Martens, 1989).

Outro fator importante é a detecção das anomalias, a qual é um fator determinante para a capacidade preditiva do modelo de calibração (Ferreira et al., 1999; Pasquini, 2003). A leverage ('influência') determina a influência da amostra no modelo multivariado, podendo ser interpretada, geometricamente, como a distância de uma amostra ao centróide do conjunto de dados. Valores pequenos de leverage indicam que a amostra em questão influi pouco na construção do modelo de calibração, ou seja, não requer mais uma variável latente para sua explicação (Ferreira et al., 1999). O resíduo de Student verifica se a amostra está ou não dentro de uma distribuição normal dos dados, com um nível de confiança de 95%. Como a unidade de desvio padrão do valor médio é utilizada para definir esse parâmetro, os valores para o resíduo de Student são definidos como $\pm 2,5$. Valores acima destes, são considerados anomalias (Ferreira et al., 1999).

Entre os métodos mais empregados destacam-se a regressão por componentes principais (PCR) e a regressão por mínimos quadrados parciais (PLS). A PCR envolve a decomposição dos dados em componentes principais, que são posteriormente utilizados em uma regressão linear com a variável resposta. Por outro lado, a PLS realiza uma decomposição simultânea dos dados espectrais e da variável resposta, buscando maximizar a covariância entre ambos, o que resulta em maior capacidade preditiva, mesmo em conjuntos de dados com baixa razão sinal/ruído (Wold; Sjöström; Eriksson, 2001)

O método de calibração multivariada mais amplamente usado em quimiometria é PLS (Tan et al., 2011), usado na construção de modelos de regressão baseados em uma decomposição em variáveis latentes. Para dados espectrofotométricos, os dados

instrumentais medidos são organizados na matriz de variáveis independentes (matriz X), apresentando uma amostra em cada linha e as respostas instrumentais medidas (valores de absorbância) em cada coluna, para cada comprimento de onda. Em outra matriz de variáveis dependentes (matriz Y), os dados de concentração do analito de interesse serão inseridos, sendo que cada linha corresponde à uma amostra (correspondente à matriz X) e cada coluna corresponde à concentração do analito em pesquisa, conforme Figura 7 (Ferreira et al., 1999; Sena et al., 2007).

Figura 7 – (A) Matriz de variáveis independentes gerados por dados espectrofotométricos e (B) matriz de variáveis dependentes

$$(a) \quad X = \begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1m} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2m} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ X_{n1} & X_{n2} & \dots & X_{nm} \end{bmatrix} \quad (b) \quad Y = \begin{bmatrix} X_{11} \\ X_{21} \\ \vdots \\ X_{n1} \end{bmatrix}$$

Quando um modelo PLS é montado, utilizando na matriz Y dois ou mais componentes, ou seja, quando se busca a quantificação de dois ou mais componentes, esse método é chamado PLS2. Da mesma forma, quando a matriz Y é composta por apenas um componente de interesse, esse modelo é chamado PLS1 (Brereton, 2000; Sena et al., 2004). Utilizando os mesmos dados experimentais e montando diferentes modelos, verificam-se diferenças na previsão das concentrações estimadas para os analitos em estudo, quando se utiliza PLS1 e PLS2, o que demonstra a influência da concentração nesse tipo de modelamento. Em alguns casos, a estimativa da concentração no PLS2 é pior do que aquela estimada por PLS1. Entretanto, PLS2 fornece informações úteis, como a faixa espectral que pode ser mais significativa e quais concentrações podem ser determinadas com maior grau de confiança. Dessa forma, utilizar PLS2 para montar um modelo multivariado inicial pode ser uma boa estratégia para, posteriormente, montar modelos utilizando PLS1 que forneçam melhores resultados de previsão (Pasquini, 2003).

O RMSE (*Root Mean Square Error*), ou erro quadrático médio da raiz, representa a raiz quadrada da média das diferenças quadráticas entre os resultados previstos e observados. É uma métrica predominantemente utilizada em análises de regressão e previsões, onde a precisão é significativamente importante. Quanto

menor o RMSE, maior a capacidade do modelo de prever com precisão (Ferreira, 2015). É representada pelo cálculo abaixo:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}$$

Onde, y_i é o valor de referência para a i -ésima amostra, e $\hat{y}_i$ é a previsão para o valor desta amostra, sendo n igual ao número total de amostras modeladas.

Os métodos espectroscópicos multivariados apresentam grande aplicabilidade, pois são metodologias analíticas simples, com baixo gerar resíduos, bem como o baixo custo (operacional e instrumental). Tais vantagens tornam a espectroscopia na região do infravermelho associada à calibração multivariada uma excelente alternativa para análises em laboratórios, são amplamente exploradas em áreas como a quimiometria, controle de qualidade em indústrias farmacêuticas e alimentícias, no monitoramento do processo produtivo de indústrias farmacêuticas e na análise de biofluidos por técnicas espectroscópicas, como espectroscopia NIR, MIR, UV-Vis e espectroscopia Raman (Ferreira et al., 2019).

Com o intuito de otimizar os processos de produtos farmacêuticos, a calibração multivariada é uma ferramenta indispensável para a modelagem de sistemas analíticos complexos e vem sendo cada vez mais utilizadas, principalmente nas indústrias farmacêuticas, contribuindo significativamente para o avanço da análise química instrumental com maior eficiência e confiabilidade, apresentando um grande potencial na quantificação de princípios ativos, especialmente em misturas complexas, com possibilidade de quantificação simultânea de dois ou mais ativos, sem a necessidade de qualquer separação prévia de seus componentes.

2.14. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS MULTIVARIADOS DE CALIBRAÇÃO

A validação de métodos multivariados constitui uma etapa essencial na construção de modelos estatísticos robustos e confiáveis, especialmente quando se busca extrair informações úteis a partir de grandes volumes de dados com múltiplas variáveis (Valentini; Sommer; Matioli, 2007). A principal função da validação é garantir que o modelo gerado seja capaz de generalizar para novos dados, ou seja, que não esteja simplesmente ajustado às peculiaridades do conjunto de dados original. Isso é fundamental para evitar o sobreajuste (overfitting), um problema comum em modelos

com muitos parâmetros, no qual o modelo passa a capturar o ruído aleatório dos dados de treinamento em vez de representar a estrutura subjacente do fenômeno estudado. A validação também permite avaliar o desempenho preditivo do modelo e sua estabilidade frente a variações nas condições experimentais (Ferreira, 2015)

Existem diferentes abordagens de validação, que podem ser classificadas em interna e externa. A validação interna é aquela realizada com os próprios dados utilizados na construção do modelo, por meio de técnicas como validação cruzada (*cross-validation*) (Bu et al., 2023). Na validação cruzada, o conjunto de dados é particionado em subconjuntos; em cada iteração, o subconjunto é utilizado para teste enquanto os demais são utilizados para treino. Ao final do processo, os resultados são agregados para fornecer uma estimativa do desempenho do modelo. O erro de previsão é calculado. Esse procedimento é feito para todas as amostras do modelo. A soma dos quadrados dos erros de previsão é feita. Quando o valor dessa soma apresentar o menor valor, este pode ser avaliado como o melhor número de variáveis latentes (Ferreira et al., 1999). As métricas utilizadas para avaliação dos modelos variam conforme o tipo de análise. Em modelos de regressão, é comum o uso de indicadores como o RMSE (Da Cunha, 2024).

A validação externa, por sua vez, é considerada a mais rigorosa e consiste na aplicação do modelo a um conjunto de dados completamente novo, que não participou da modelagem. Essa abordagem simula de forma mais realista o desempenho do modelo em situações práticas e, por isso, é especialmente recomendada quando se deseja avaliar a capacidade de predição do modelo em condições desconhecidas. Em contextos regulatórios, como o desenvolvimento de métodos analíticos em indústrias farmacêuticas, é comum o uso de conjuntos de validação externos para assegurar a conformidade com normativas internacionais (Pasquini, 2003).

Portanto, a validação de métodos multivariados não é apenas uma etapa técnica, mas sim um componente essencial na garantia da confiabilidade dos modelos analíticos. Sem uma validação adequada, corre-se o risco de aplicar modelos enganosos ou ineficazes, com consequências potencialmente graves em contextos científicos, clínicos ou industriais. A crescente complexidade dos dados nas mais diversas áreas do conhecimento torna cada vez mais importante o domínio dessas técnicas, assim como a adoção de boas práticas de validação que assegurem a integridade e a aplicabilidade dos modelos desenvolvidos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Como objetivo geral, pretende-se realizar a avaliação de método analítico alternativo para a determinação de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona em formulação farmacêutica de antiácido, através da utilização de espectroscopia no infravermelho médio associado a modelos de calibração multivariada.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar as vantagens da aplicabilidade do equipamento de infravermelho associado a calibração multivariada na determinação simultânea de fármacos para controle em processos farmacêuticos e controle de qualidade de medicamentos;
- Desenvolver uma metodologia por espectrometria no infravermelho médio associados a modelos de calibração multivariada;
- Alternativa analítica, buscando um método simples, econômico e sustentável que reduzam o consumo de solventes e de riscos ocupacionais associados à exposição de solventes orgânicos;
- Utilizar métodos de regressão multivariada como algoritmos de seleção de variáveis no desenvolvimento de modelos quimiométricos;
- Avaliação simultânea dos ativos nas amostras do medicamento;
- Comparação do método proposto por espectrometria com o método de referência;
- Validar o método utilizando as condições propostas.

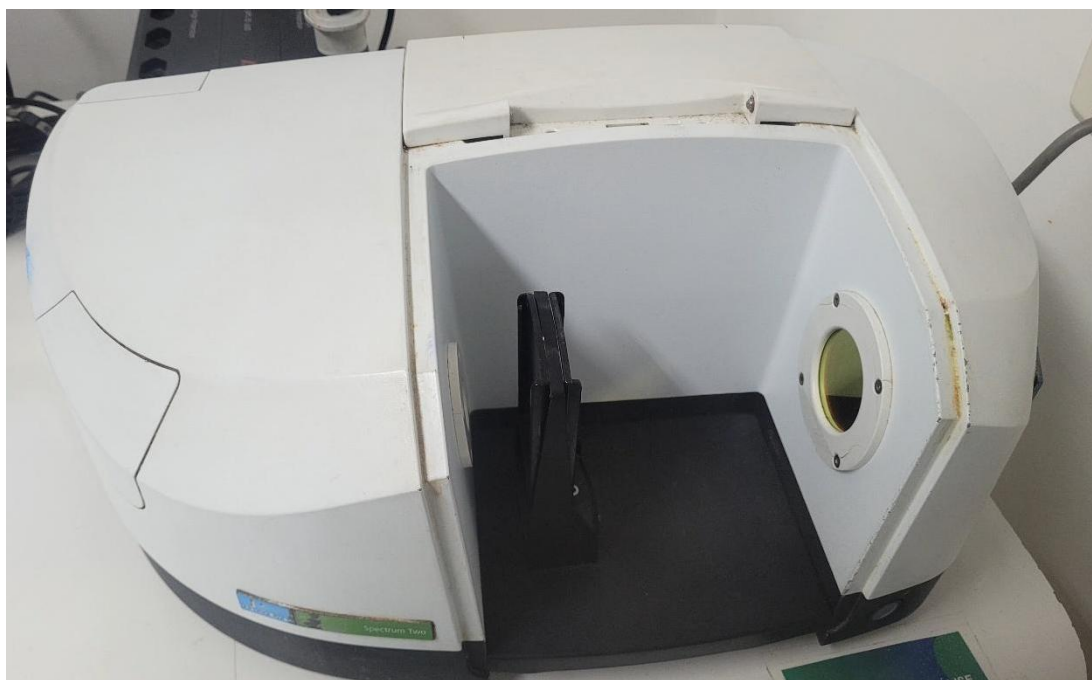
4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. INSTRUMENTAÇÃO

As análises de determinação dos ativos $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona presentes na formulação farmacêutica utilizados neste trabalho, foram realizadas seguindo monografia da Farmacopeia Brasileira, que emprega a realização dos doseamentos dos $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ por titulação volumétrica e a monografia da Farmacopeia Americana para a determinação da simeticona por infravermelho.

As determinações de simeticona nas amostras através do método de referência foram feitas empregando um espectrômetro PerkinElmer (modelo Spectrum Two FTIR, com detector DTGS (*Deuterated Triglycine Sulfate*), <http://www.perkinelmer.com>) (Figura 8).

Figura 8: Vista frontal do equipamento PerkinElmer



As amostras e padrões foram analisados simultaneamente em célula de 0,5 mm, em comprimento de onda com máxima absorvância em cerca de 7,9 mm ($1265,8 \text{ cm}^{-1}$), na faixa de (3800 cm^{-1} a 650 cm^{-1}).

Para pesagem das amostras e padrões, foi utilizada uma balança analítica Ohaus (modelo PA214CP, <http://www.ohaus.com>), com resolução de 0,0001 g e carga

máxima de 220 g. As amostras e padrões foram centrifugadas em centrífuga Novatécnica (modelo NT-810, <https://novatecnica.com.br>).

Para as determinações de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, através do método de referência, foram empregadas para pesagem das amostras uma balança analítica Ohaus (modelo PA214CP, <http://www.ohaus.com>), com resolução de 0,0001 g e carga máxima de 220 g. Para ajuste de pH para preparo das soluções tamponadas da titulação, utilizou-se um potenciômetro digital (modelo 781 pH/ion Meter, Metrohm, <http://www.metrohm.com>), com resolução de 0,01 unidades de pH e um eletrodo de vidro combinado (modelo 6.0258, Metrohm, <http://www.metrohm.com>) com sensor de temperatura.

Para realização da calibração multivariada, foram obtidos espectros de infravermelho a partir de um espectrômetro Bruker (modelo Vertex 70, <http://www.bruker.com>), equipado com acessório platinum ATR.

4.2. REAGENTES E SOLUÇÕES

A água purificada utilizada foi proveniente do sistema Milli-Q (Milli-Q 8 Direct, <http://www.milipore.com>, EUA), com resistividade final de 18,2 M Ω cm.

Os solventes utilizados na determinação de $\text{Al}(\text{OH})_3$ e $\text{Mg}(\text{OH})_2$ nas amostras, pelo método de referência foram: ácido clorídrico, hidróxido de sódio, EDTA, carbonato de cálcio foram adquiridos da Synth (Diadema, SP), azul de hidroxinaftol, ditizona, etanol Merck S.A. (Rio de Janeiro, RJ), acetato de amônio, ácido acético glacial, sulfato de zinco hepta-hidratado, álcool etílico, negro de eriocromo, etanol absoluto, cloreto de amônio, hidróxido de amônio, trietanolamina, tampão amônia-cloreto de amônio da Neon (Suzano, SP) e água purificada MilliQ.

Para a determinação de simeticona pelo método de referência, foram utilizados os seguintes reagentes: tolueno grau UV/HPLC Merck S.A. (Rio de Janeiro, RJ), hidróxido de sódio e sulfato de sódio anidro da Neon (Suzano, SP), água purificada MilliQ.

Além disso, para o preparo de todas as soluções foram utilizadas diversas vidrarias analíticas, como: pipetas volumétricas, balões, bécheres e provetas de diferentes volumes. Outros materiais que devem ser destacados também, tais como: as pipetas automáticas, tubos de centrífuga, funis, seringas, papéis de filtro

analítico. O detergente Extran® MA 02 neutro foi adquirido da Merck S.A. (Rio de Janeiro, RJ) para lavagem das vidrarias após a utilização.

4.3 AMOSTRAS E PADRÕES

A substância química secundária da simeticona (lote 24578) foi adquirida da padronização realizada pelo Laboratório de Desenvolvimento e Validação de Métodos Analíticos da Medquímica (Juiz de Fora, Brasil), com pureza de 94,4002%. Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) de $\text{Al}(\text{OH})_3$ 14,5%, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 95% e simeticona 30%, foram adquiridas dos fabricantes Taurus Chemicals (Índia), Buschle & Lepper (Brasil) e Dow Corning Corporation (USA) respectivamente, para as identificações das bandas de absorção no infravermelho. As amostras comerciais contendo os fármacos são provenientes produto solução oral, na forma de suspensão oral contendo em sua formulação 37 mg/mL, 40 mg/mL e 5 mg/mL mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona por frasco, respectivamente.

4.4 PROGRAMAS COMPUTACIONAIS

Utilizou-se para a obtenção do doseamento de simeticona pelo método de referência o software Spectrum, versão 5.0.1, Perkin Elmer Instruments.

Para a obtenção dos espectros de infravermelho e para os cálculos dos modelos de calibração multivariada, utilizou-se software Opus, versão 6.5.

Para a realização da linguagem de programação, foi utilizado o programa computacional R versão 4.5.0 (<http://cran.r-project.org/>) e o pré-processamento dos dados espectrais, bem como para a realização da criação dos modelos de calibração (divisão dos dados em conjuntos de calibração) com o método PLS, foram utilizados o programa computacional RStudio versão 2025.05.0 (<http://posit.co/download/rstudio>).

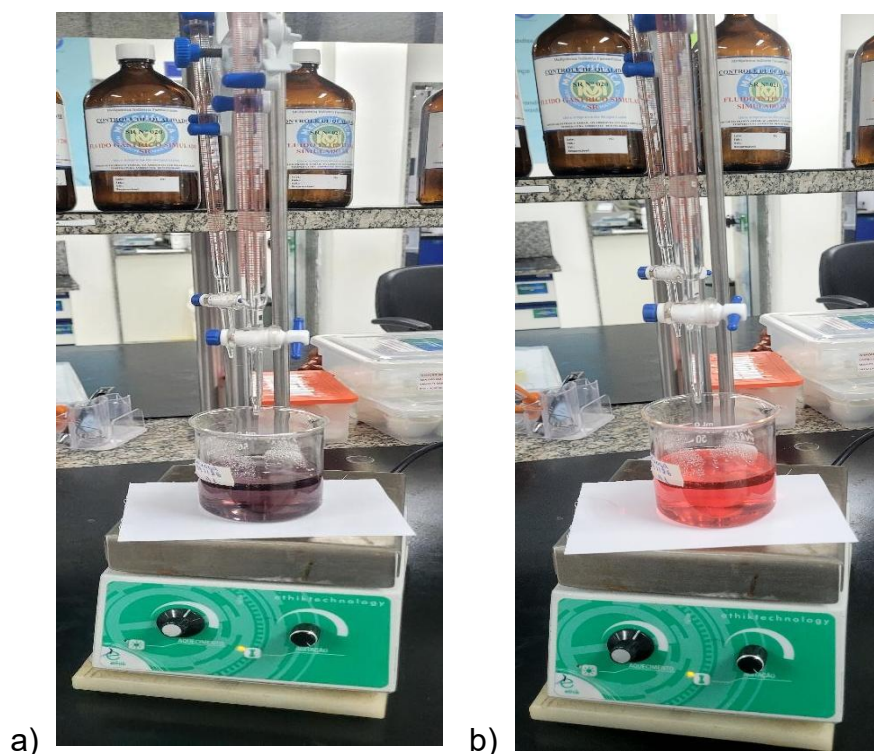
O software foi executado em um Microcomputador Dell, com processador core i7 3.40 GHz e 2 GB de memória RAM.

4.5 DETERMINAÇÃO DOS HIDRÓXIDOS DE ALUMÍNIO E MAGNÉSIO PELO MÉTODO DE REFERÊNCIA

Foi realizada análise para determinação dos $\text{Al}(\text{OH})_3$ e $\text{Mg}(\text{OH})_2$ pelo método proposto de referência em 69 amostras do medicamento suspensão. Para isso, foi pesado, o equivalente a 800 mg de hidróxido de alumínio ou 864 de hidróxido de magnésio (aproximadamente cerca de 21,6 mL) para um béquer de 250 mL. Foram adicionados 20,0 mL de água purificada ao béquer contendo a suspensão e agitado manualmente. Foi adicionado ao béquer, vagarosamente, 10 mL de ácido clorídrico PA. A solução foi moderadamente aquecida, utilizando, se necessário, uma chapa de aquecimento, para auxiliar na dissolução, retirando da chapa antes da fervura (até mudança da coloração de branco para ligeiramente amarelado). Após esse procedimento, o material foi resfriado à temperatura ambiente, e filtrado em papel de filtro quantitativo, para um balão volumétrico de 200 mL. O filtro foi lavado com água purificada e completado o volume para 200 mL com o mesmo solvente. Após a finalização deste processo, foi obtida a concentração final para os ativos de 4000 $\mu\text{g/mL}$ de hidróxido de alumínio e 4320 $\mu\text{g/mL}$ de hidróxido de magnésio.

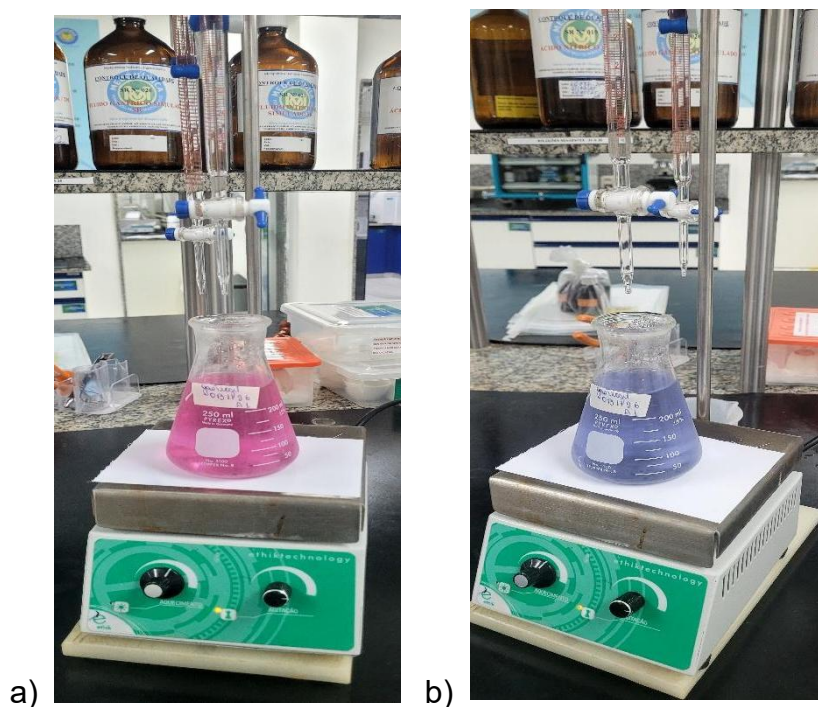
Em seguida, a amostra foi vertida volumetricamente em 10 mL da solução preparada, equivalente a 40 mg de hidróxido de alumínio, e transferida para um erlenmeyer de 250 mL. Foram adicionados 20 mL de água purificada e após, adicionado nesta ordem e em contínua agitação, 25 mL da solução de EDTA 0,05 M SV, 20 mL do tampão de ácido acético – acetato de amônio super reativo (SR) e foi aquecido até ebulição durante 5 minutos. Após resfriado, adicionou-se 50 mL de álcool etílico PA, 2 mL de uma solução de ditizona SR e manualmente foi homogeneizada. O excesso de EDTA foi titulado com sulfato de zinco 0,05 M até que a solução de cor violeta-esverdeado chegasse à coloração rosa-claro, conforme Figura 9. Após o fim da titulação, foi realizado o cálculo do quantitativo de hidróxido de alumínio, onde cada mL de sulfato de zinco 0,05 M (equivale a cada mL de EDTA 0,05 M consumido) equivale a 3,900 mg de hidróxido de alumínio.

Figura 9: Titulação do hidróxido de alumínio conforme método de referência. a) Amostra antes do processo de viragem b) Amostra após o processo de viragem.



Para a titulação do hidróxido de magnésio, mediu-se volumetricamente, 9 mL da solução amostra, equivalente a 40 mg de hidróxido de magnésio, e transfira para um béquer de 500 mL. Adicionou 200 mL de água purificada e 20 mL de trietanolamina PA e agitou manualmente. Adicionou 10,0 mL de tampão amônia-cloreto de amônio SR. Adicionou 3 gotas de negro de eriocromo SI. Resfriou a solução em banho de gelo em torno de 3° a 4 °C. Retirou-a do banho e titulou com EDTA 0,05 M SV até ponto de viragem para coloração azul, após a Figura 10. Cada mL de EDTA 0,05 M SV equivale a 2,916 mg de hidróxido de magnésio.

Figura 10. Titulação do hidróxido de magnésio conforme método de referência.
a) Amostra antes do processo de viragem b) Amostra após o processo de viragem.



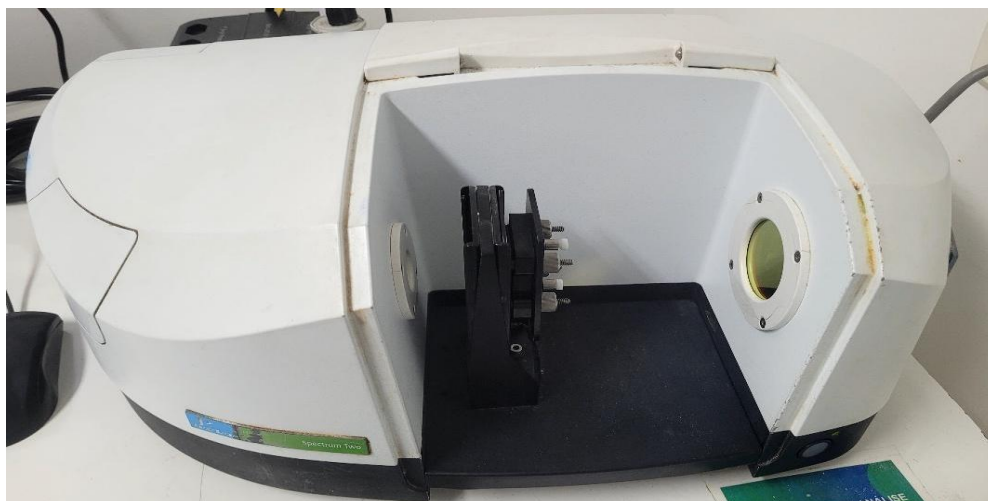
4.6. DETERMINAÇÃO DE SIMETICONA PELO MÉTODO DE REFERÊNCIA

Foi realizada análise para determinação do ativo simeticona pelo método proposto de referência em 69 amostras do medicamento suspensão. Neste contexto, em um balão de fundo chato com tampa ou erlenmeyer com tampa, pesou-se cerca de 50 mg de padrão secundário de polidimetilsiloxano (simeticona RF/A 100%) e adicionou-se, volumetricamente, 25 mL de tolueno grau UV/HPLC. Com o auxílio de uma proveta, adicionou-se 40 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 10 mL de água purificada. Fechou-se o frasco de forma segura com tampa contendo forro inerte e agitou manualmente e vigorosamente por 5 minutos. Em seguida levou a solução à agitação por 15 minutos, exatamente cronometrados, em mesa agitadora (cerca de 200 oscilações por minuto). Removeu cerca de 10 mL da camada orgânica superior (tolueno) para um tubo de ensaio de vidro com tampa de rosca de 10 mL contendo 1,0 g de sulfato de sódio anidro PA. Fechou o tubo com a tampa contendo forro inerte, agitou-se manualmente e vigorosamente a mistura e centrifugue a 2500 rpm por cerca de 15 minutos ou até obter um sobrenadante límpido. Utilizou-se o sobrenadante

límpido como padrão de quantificação. Após a finalização deste processo, obteve-se a concentração final do padrão de 2000 $\mu\text{g/mL}$ de polidimetilsiloxano.

Para a solução amostra, em um balão de fundo chato com tampa ou erlenmeyer com tampa, pesou-se exatamente cerca de 10 mL do produto (equivalente a 50 mg de simeticona) e adicionou-se, volumetricamente, 25 mL de tolueno grau UV/HPLC. Com o auxílio de uma proveta adicionou-se 40 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 2 g de sulfato de sódio anidro PA. Fechou o frasco de forma segura com tampa contendo forro inerte e agitou manualmente e vigorosamente por 5 minutos. Em seguida submeteu a solução à agitação por 15 minutos, exatamente cronometrados, em mesa agitadora (cerca de 200 oscilações por minuto). Transferiu a camada superior para um tubo Falcon de 50 mL e centrifugou a 2500 rpm por 15 minutos. Removeu cerca de 10 mL da camada orgânica superior (tolueno) para um tubo de ensaio de vidro com tampa de rosca de 10 mL contendo 1,0 g de sulfato de sódio anidro PA. Fechou o tubo com a tampa contendo forro inerte, agitou manualmente e vigorosamente a mistura e centrifugou a 2500 rpm por cerca de 15 minutos até obter um sobrenadante límpido. Utilizou-se o sobrenadante límpido como amostra. Após a finalização deste processo, obteve-se a concentração final da amostra de 2000 $\mu\text{g/mL}$ de polidimetilsiloxano. Para doseamento, determinou simultaneamente as absorvâncias das soluções amostra, padrão de quantificação e padrão de recuperação em célula de 0,5 mm, em comprimento de onda com máxima absorbância em cerca de 7,9 mm ($1265,8\text{ cm}^{-1}$), na faixa de (3800 cm^{-1} a 650 cm^{-1}). Utilizou branco para zerar o equipamento. A Figura 11 demonstra o espectrômetro de infravermelho com a célula de leitura acoplada para a leitura das amostras.

Figura 11 – Espectrômetro de infravermelho com a célula de leitura acoplada.



4.7. AQUISIÇÃO DOS ESPECTROS POR ATR PARA CALIBRAÇÃO

Após a realização das análises com o método de referência, as mesmas 100 amostras da suspensão foram submetidas à aquisição espectral por espectroscopia de infravermelho na região do MIR. As condições do MIR foram dadas por uma célula horizontal de ATR de seleneto de zinco (ZnSe) e ângulo de incidência de 45°. Cada amostra foi analisada em 64 varreduras com uma resolução óptica de 4 cm⁻¹ na região de 3800 cm⁻¹ a 650 cm⁻¹. O número total de variáveis foi igual a 3350.

As amostras foram transferidas para a superfície do IRE. Após a aplicação da pressão do braço mecânico, o espectro foi adquirido. A quantidade da amostra a ser disposta no acessório, foi determinada até que todo o cristal esteja devidamente coberto. A amostra necessita cobrir toda a superfície do cristal, de modo a obter bandas espectrais com melhores contornos, produzindo assim, menos ruído, de modo a não prejudicar a identificação dos fármacos. Na Tabela 9 são apresentados os parâmetros utilizados na aquisição dos espectros.

Tabela 9 – Instrumentação e regiões empregadas na aquisição dos espectros por ATR-FTIR.

Parâmetros	Condições
Região espectral	3800 cm ⁻¹ a 650 cm ⁻¹
Varreduras	64
Resolução	4 cm ⁻¹
Acessório	Platinum ATR
Aplicativo	Opus Versão 6.5

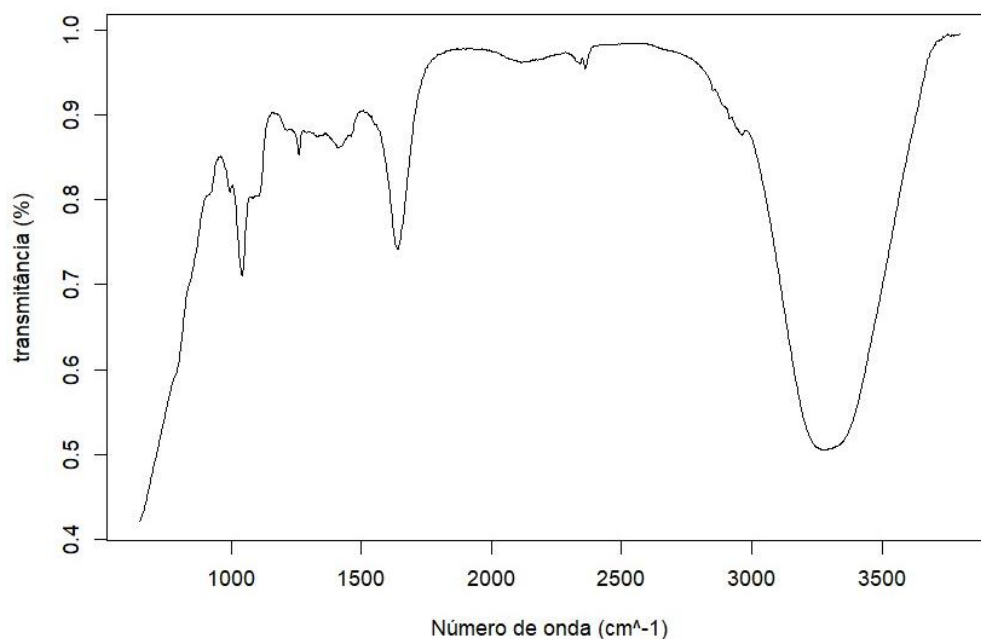
Anteriormente a obtenção do espectro, de cada amostra, foi coletado um espectro de referência (background). Para tal, foi adquirido um espectro sem amostra na superfície do IRE. Após cada espectro de referência, as amostras foram dispostas no compartimento do acessório e submetido à análise, conforme ilustrado na figura 12.

Figura 12 – Acessório de reflexão total atenuada acoplado ao espectrômetro de infravermelho.



Os espectros das amostras foram coletados em duplicata e processados de maneira integral (3800 a 600 cm^{-1}). Em seguida, obtiveram-se o espectro médio de cada amostra, onde foram salvos em arquivo dpt para a extração dos dados. Após a aquisição dos espectros de cada amostra, o IRE foi cuidadosamente limpo com isopropanol e devidamente seco com papel macio. O perfil dos espectros de uma amostra pode ser observado na Figura 13.

Figura 13 – Perfil dos espectros do produto suspensão obtidos por ATR- FTIR



4.8. PRÉ-PROCESSAMENTO

Antes da realização do desenvolvimento dos modelos de calibração, com o objetivo de reduzir ou eliminar variações não relacionadas à variável de interesse (resposta), como ruído, desvio de baseline e espalhamento de luz, os dados das matrizes X e Y foram centrados na média e, além desse, outros pré-processamentos como suavização de sinais analíticos com filtro de *Savitzky-Golay*, seguido de derivação, correção do fator do MSC (*Multiplicative Scatter Correction*), normalização e SNC (*Standard Normal Variate*) foram realizados e testadas de forma a verificar o melhor pré-processamento e melhorar o desempenho de modelos quimiométricos.

O mesmo tratamento e o mesmo pré-processamento foram adotados para todos os modelos desenvolvidos no estudo, o que permitiu a comparação posterior entre eles.

4.9. DESENVOLVIMENTO DOS MODELOS PARA A AVALIAÇÃO DOS ATIVOS

Para a avaliação de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona, um conjunto de 69 amostras do antiácido suspensão oral foram adquiridas. Destas, 49 amostras foram utilizadas para o desenvolvimento dos modelos de calibração, enquanto as 20 restantes, foram reservadas para a fase de validação externa. Os espectros no infravermelho no modo de refletância difusa por ATR, foram adquiridos em duplicada na faixa espectral compreendida entre 3800 a 600 cm^{-1} , utilizando-se resolução de 4 cm^{-1} e acumulando-se 64 varreduras.

Na sequência, foram selecionadas todas as amostras dos conjuntos de calibração e previsão, realizando uma matriz multivariada, onde cada linha representa uma amostra e cada coluna uma variável. Uma vez selecionado o melhor pré-processamento e tratamento utilizou-se na sequência, métodos quimiométricos multivariados para obter informações quantitativas das medições. A regressão por mínimos quadrados parciais foi aplicada aos dados de ATR-FTIR para construir modelos de calibração que permitem a avaliação da previsão da quantidade de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona nas formulações farmacêuticas.

Modelos PLS foram construídos com conjuntos de espectros divididos em intervalos de 10, 25 e 50 e combinações de 2 a 5 intervalos. O RMSE foi utilizado para avaliar a capacidade de predição entre diferentes modelos PLS.

4.10. VALIDAÇÃO DOS MODELOS OBTIDOS

Para o ensaio de validação externa do modelo obtido, foram utilizadas 20 amostras que estavam dentro do intervalo de concentração estabelecido no conjunto de calibração, para confirmar a confiabilidade do modelo criado, mas que não foram utilizadas no conjunto de calibração.

Para a realização da validação cruzada, foram retiradas 10 amostras do conjunto do modelo calibrado.

4.11. COMPARAÇÃO COM OS MÉTODOS DE REFERÊNCIA

Os resultados obtidos para os melhores modelos foram avaliados frente ao critério farmacopeico o qual estabelece que, isoladamente, formulações contendo os ativos não podem apresentar teores abaixo de 90% e acima de 115% para o Al(OH)_3 e Mg(OH)_2 e abaixo de 85% e acima de 115% para a simeticona, em relação ao valor nominal (USP 43, 2020). O valor obtido pelo método de referência foi adotado como valor nominal (devido a esta a informação fornecida ser usada para a construção dos modelos por PLS) e a variação para os valores obtidos por ATR-FTIR foi calculada a partir deste valor nominal. Além disso, os resultados obtidos pelo método proposto foram comparados com o método de referência, onde foram realizados os cálculos do erro relativo do valor predito versus do valor das amostras pelo método referência.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. DETERMINAÇÃO DOS ATIVOS PELO MÉTODO DE REFERÊNCIA

O controle de qualidade de antiácidos contendo $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona é fundamental para garantir sua eficácia terapêutica e segurança ao paciente. Neste contexto, faz-se necessário um controle de qualidade rigoroso e eficaz por parte das indústrias farmacêuticas de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Para garantir a eficácia e segurança desses medicamentos, a quantificação precisa desses compostos em formulações farmacêuticas é um requisito regulatório. As farmacopeias, como a FB (Farmacopeia Brasileira) USP (*United States Pharmacopeia*) e a BP (*British Pharmacopoeia*), Ph. Eur. (*European Pharmacopoeia*) fornecem métodos de referência oficiais para tal finalidade.

Formulações farmacêuticas antiácidas frequentemente combinam hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona devido à sua ação sinérgica no tratamento da hiperacidez gástrica e distúrbios relacionados. As farmacopeias oficiais, como a USP e a Farmacopeia Brasileira, prescrevem métodos analíticos padronizados para o doseamento dessas substâncias.

A literatura analítica disponível apresenta-se relativamente limitada no que se refere a métodos de determinação quantitativa para o hidróxido de alumínio e o hidróxido de magnésio. A escassez de técnicas descritas evidencia a necessidade de desenvolvimento e validação de abordagens analíticas mais robustas, sensíveis e reproduzíveis para a quantificação precisa desses compostos em matrizes diversas. A Farmacopeia e outras monografias, descreve condições indicando apenas uso de análise titulométrica para determinação de teor. No entanto, essa técnica pode apresentar algumas desvantagens relacionadas à produtividade, consumo e geração de resíduos químicos, além de tempo excessivo para análise.

O hidróxido de alumínio é quantificado por titulação complexométrica indireta, baseada em sua reação com excesso conhecido de EDTA padronizado. Após a reação, o excesso é titulado com solução de sulfato de zinco 0,5 M, utilizando solução de ditizona como indicador. A quantidade de $\text{Al}(\text{OH})_3$ é determinada pela quantidade de EDTA consumida na reação com o Al^{3+} que é obtida pela diferença entre o volume total adicionado e o volume titulado com ZnSO_4 . Semelhante ao hidróxido de alumínio,

o hidróxido de magnésio também é determinado por titulação complexométrica, com reação estequiométrica definida (Brasil, 2024).

Para análise quantitativa de simeticona, é preconizada em compêndios oficiais sua realização por meio da técnica de espectrofotômetro de infravermelho. Contudo, para extração do ativo, utiliza-se grandes quantidades de tolueno: reagente que apresenta grau de toxicidade alta a humanos, e a inalação de grandes doses desse composto pode resultar em alterações no sistema nervoso, fraqueza muscular e arritmias cardíacas (Hamilton & Hardy, 2004). Na literatura, há relatos que descrevem metodologias analíticas para a quantificação de simeticona apenas por CLAE (Pandey, 2020).

Além disso a simeticona, sendo um polímero inerte de dimetilsiloxano com dióxido de silício, não reage com ácidos nem bases, exigindo métodos específicos para seu doseamento. Devido a sua forma estrutural, seu doseamento representa-se um desafio principalmente devido à sua natureza apolar, baixa solubilidade em água e ausência de grupos funcionais que absorvam fortemente no UV-Vis. Por isso, métodos como extração com solventes orgânicos combinados a técnicas espectroscópicas são utilizados como métodos de referência para quantificação desse fármaco. Além da toxicidade ocupacional e da grande utilização de solventes orgânicos, o método de referência dispõe de um tempo de análise longo, o que se faz inconveniente a indústrias farmacêuticas.

Para a quantificação e doseamento dos ativos da suspensão, foi realizado a análise pelo método de referência de 69 amostras disponíveis. Na Tabela 10, demonstra-se todos os teores encontrados para os três ativos em questão.

É possível obter modelos calibração satisfatórios quando os erros relativos médios nas concentrações medidas pelo método de referência estiverem na faixa de $\pm 5\%$. Nesse sentido, foram realizados o doseamento em duplicadas de cada amostra para minimizar o desvio analítico do método de referência, permitindo desvios padrões de até 2% entre as amostras. Pois, se os desvios nas determinações das propriedades de interesse são aproximadamente os mesmos para todas as amostras do conjunto de calibração, o modelo deverá prever essa propriedade com aproximadamente a mesma exatidão.

Tabela 10: Teores encontrados dos ativos $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e Simeticona nas formulações pelo método de referência.

Amostra	$\text{Al}(\text{OH})_3$	$\text{Mg}(\text{OH})_2$	Simeticona
1	101.0%	101.1%	114.3%
2	100.2%	100.4%	101.6%
3	101.0%	104.0%	112.6%
4	97.7%	96.4%	107.6%
5	98.5%	100.0%	106.4%
6	99.1%	100.2%	106.8%
7	99.5%	100.0%	102.6%
8	103.6%	101.0%	103.1%
9	99.4%	102.4%	114.4%
10	100.5%	110.1%	108.2%
11	102.4%	96.8%	108.6%
12	104.4%	100.9%	106.3%
13	96.8%	105.6%	104.4%
14	98.7%	97.4%	103.9%
15	98.5%	100.3%	104.8%
16	99.3%	99.6%	101.3%
17	100.1%	98.8%	102.7%
18	100.9%	109.9%	103.2%
19	96.4%	97.5%	102.3%
20	95.9%	100.8%	107.4%
21	96.9%	96.3%	105.5%
22	96.1%	99.2%	102.5%
23	98.8%	101.4%	102.1%
24	97.9%	96.9%	104.0%
25	100.1%	98.8%	102.7%
26	100.5%	110.1%	108.2%
27	99.3%	99.6%	101.3%
28	100.8%	101.9%	107.2%
29	98.2%	100.2%	103.6%
30	100.5%	99.7%	103.6%
31	100.1%	102.2%	106.0%
32	98.8%	100.1%	107.5%
33	100.1%	102.2%	99.4%
34	97.4%	100.2%	106.4%
35	107.0%	101.6%	107.7%
36	96.2%	102.0%	104.8%
37	98.8%	100.1%	107.5%
38	97.2%	101.7%	107.6%
39	96.2%	99.8%	110.1%
40	102.5%	98.9%	105.6%
41	101.1%	98.4%	103.7%
42	96.4%	101.2%	104.8%
43	97.1%	97.4%	94.9%
44	97.1%	97.4%	94.9%

45	99.4%	101.9%	104.7%
46	101.2%	100.3%	102.4%
47	98.8%	103.5%	106.5%
48	97.0%	100.9%	104.5%
49	97.2%	103.5%	101.8%
50	94.4%	98.8%	99.4%
51	104.2%	100.0%	107.8%
52	110.6%	106.3%	103.6%
53	114.1%	101.5%	104.6%
54	114.0%	97.6%	106.4%
55	111.1%	100.6%	105.0%
56	111.0%	97.5%	106.2%
57	114.5%	97.6%	103.6%
58	104.2%	98.6%	104.2%
59	110.1%	100.8%	105.9%
60	110.5%	101.5%	106.7%
61	109.9%	100.6%	104.9%
62	102.8%	100.2%	104.2%
63	103.6%	100.9%	107.0%
64	114.2%	101.2%	106.1%
65	102.5%	99.0%	105.1%
66	101.7%	100.0%	107.0%
67	104.2%	100.0%	107.8%
68	114.0%	97.6%	106.4%
69	101.0%	101.1%	114.3%

Com intuito de gerar possibilidades de técnicas analíticas de quantificação e solucionar problemáticas enfrentadas com o método de doseamento dos hidróxidos e simeticona para as indústrias farmacêuticas, pretende-se desenvolver método de avaliação para os ativos em questão por infravermelho médio por ATR, associado a calibração multivariada, visto ser uma técnica possui uma série de vantagens, tais como a rapidez, versatilidade, um baixo custo por análise, alto poder de resolução e um consumo mínimo de amostras, reagentes e solventes.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ATIVOS POR ATR

Os antiácidos são usualmente utilizados pela população, por estarem relacionados ao tratamento de doenças autolimitantes e por serem classificados como isentos de prescrição. Neste contexto, faz-se necessário um controle de qualidade rigoroso e eficaz por parte das indústrias farmacêuticas de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

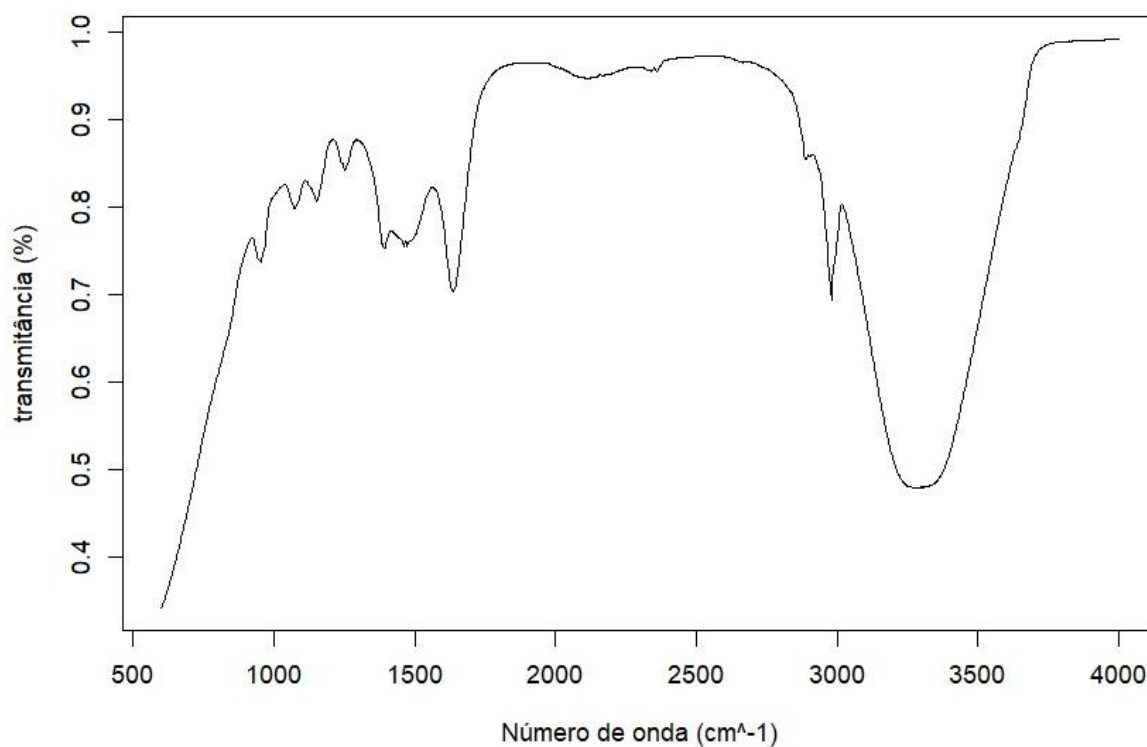
O hidróxido de alumínio ($\text{Al}(\text{OH})_3$) é amplamente utilizado em formulações farmacêuticas como agente antiácido. Sua caracterização por espectroscopia no infravermelho FTIR permite a identificação de bandas vibracionais específicas que correspondem às ligações presentes na estrutura do composto, mesmo em concentrações como 14,5%.

O hidróxido de alumínio ($\text{Al}(\text{OH})_3$), quando presente em formulações farmacêuticas na concentração de 14,5%, apresenta bandas de absorção características na região do infravermelho médio (MIR), que são atribuídas às vibrações moleculares de seus grupos funcionais. As principais absorções observadas no espectro de FTIR incluem uma banda intensa entre 3400 e 3500 cm^{-1} , relacionada ao estiramento das ligações O–H, característica dos grupos hidroxila presentes na estrutura do composto. Outra banda importante ocorre por volta de 1640 cm^{-1} , atribuída ao modo de flexão (dobramento angular) da molécula de água (H–O–H), indicando a presença de água coordenada ou adsorvida (Nail et al., 1975).

Além disso, uma banda em torno de 1080 cm^{-1} é comumente observada, correspondendo ao estiramento das ligações Al–O–H. Este pico é crucial para confirmar a presença do hidróxido de alumínio em amostras e é um indicativo da formação de estruturas de hidróxido no material. Já a região entre 600 e 700 cm^{-1} está associada às vibrações de estiramento das ligações Al–O–Al, refletindo as interações entre os átomos de alumínio e oxigênio na estrutura cristalina ou amorfa do hidróxido de alumínio (Nail et al., 1975).

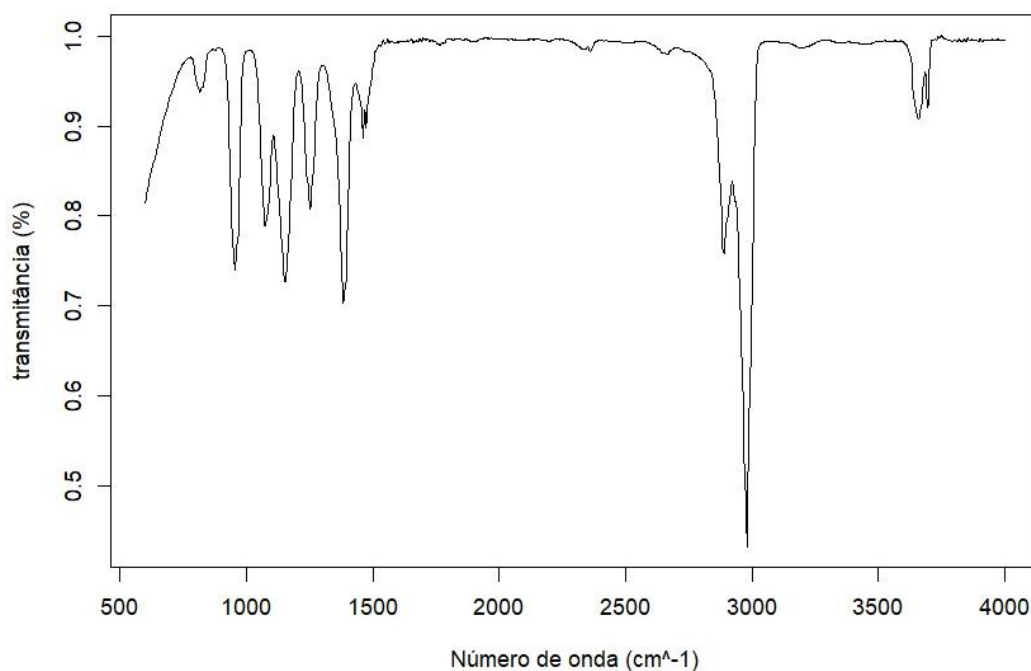
Estas regiões espectrais são essenciais para a identificação qualitativa do fármaco, e, em conjunto com técnicas de calibração multivariada, podem ser utilizadas para sua quantificação em formulações complexas, mesmo na presença de outros excipientes e princípios ativos com espectros sobrepostos. O perfil do espectro da amostra da matéria prima de hidróxido de alumínio 14,5% é demonstrado no espectro da Figura 14. É importante ressaltar que as bandas espectrais podem sofrer pequenas variações em função do grau de hidratação e da matriz em que está inserido.

Figura 14 – Perfil dos espectros das amostras obtidos por ATR- FTIR do ativo de Hidróxido de Alumínio 14,5%



Já o hidróxido de magnésio ($\text{Mg}(\text{OH})_2$), quando presente em alta pureza, como a 95%, apresenta um perfil espectral característico na região MIR (conforme Figura 15), o qual pode ser utilizado para sua identificação e controle de qualidade em matrizes farmacêuticas. As bandas de absorção observadas nesse espectro estão diretamente relacionadas às vibrações moleculares dos grupos hidroxila e às ligações metal-oxigênio que compõem a estrutura do composto.

Figura 15 – Perfil dos espectros das amostras obtidos por ATR- FTIR do ativo de Hidróxido de Magnésio 95%



A região mais proeminente do espectro corresponde à faixa de 3650 a 3700 cm^{-1} , atribuída ao estiramento vibracional das ligações O–H presentes nos grupos hidroxila do $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Outra banda importante encontra-se por volta de 1600 cm^{-1} , sendo relacionada ao modo de flexão angular da molécula de água (H–O–H), frequentemente associada à presença de umidade superficial ou água de hidratação fraca, adsorvida na superfície do pó. A presença dessa banda pode variar de acordo com as condições ambientais e o armazenamento da substância (Bhattacharya e al., 2019).

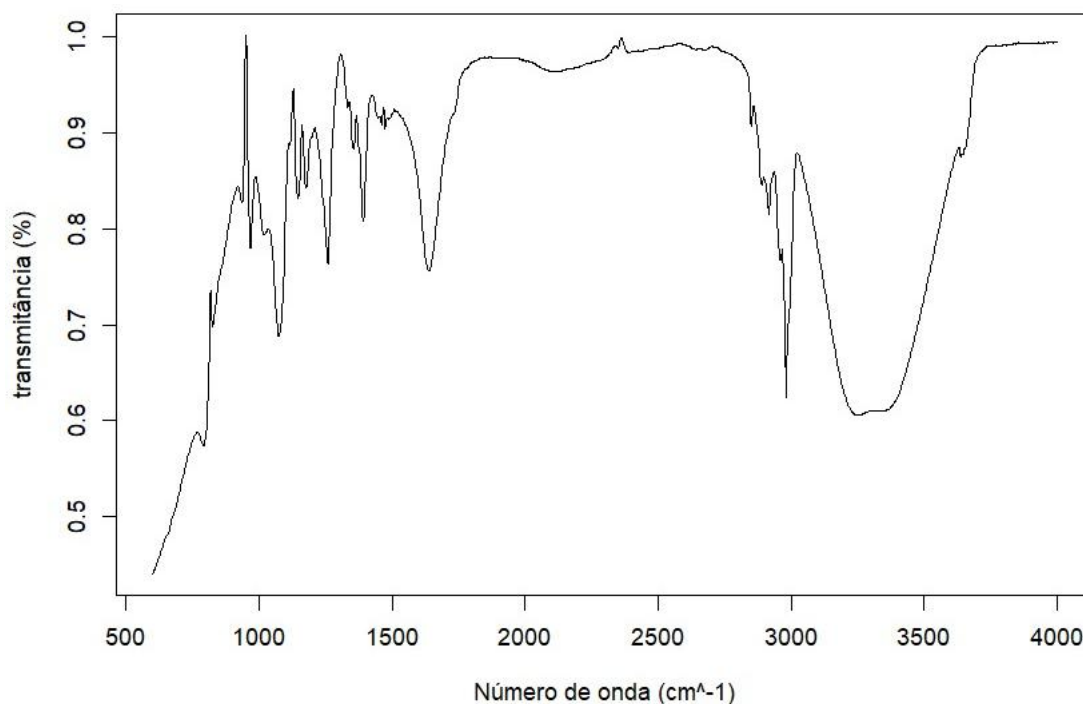
Além disso, observa-se uma absorção relevante entre 600 e 800 cm^{-1} , atribuída às vibrações de estiramento das ligações Mg–O, fundamental para confirmar a presença do hidróxido de magnésio. Típicas da rede cristalina do hidróxido de magnésio. Essa região é particularmente útil na diferenciação entre $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e outras substâncias inorgânicas contendo magnésio, como carbonatos ou óxidos, que exibem padrões vibracionais distintos. Essa faixa espectral está relacionada à rede cristalina do composto e é utilizada como um marcador confiável em análises de identificação e pureza (Bhattacharya e al., 2019).

O perfil espectral do hidróxido de magnésio no infravermelho médio, portanto, fornece informações estruturais fundamentais para sua identificação qualitativa, podendo ser utilizado como parâmetro em métodos de controle de qualidade de

matérias-primas e produtos acabados. Quando associado a ferramentas de análise multivariada, como PLS, o espectro do $\text{Mg}(\text{OH})_2$ pode também ser explorado para quantificação simultânea em formulações complexas com outros princípios ativos.

A simeticona é um polímero de siloxano utilizado como agente antifisético em formulações farmacêuticas. Sua estrutura química, composta por unidades repetitivas de silício e oxigênio, resulta em características espectroscópicas específicas na região do MIR. As principais bandas de absorção da simeticona no MIR estão associadas às vibrações das ligações Si-O-Si e Si-CH_3 (Hargis et al., 2013). Estas bandas são influenciadas pela concentração do composto na amostra. A Figura 16 representa o perfil do espectro do ativo simeticona 30% mediante a análise do insumo.

Figura 16 – Perfil dos espectros das amostras obtidos por ATR- FTIR do ativo de Simeticona



Os espectros no MIR referente às amostras da matéria-prima simeticona isolada apresentou bandas em 1000 e 1100 cm^{-1} , característica de estiramento assimétrico de Si-O-Si , relacionadas as cadeias siloxânicas presentes na simeticona. Em aproximadamente 1250–1260 cm^{-1} , apresentou-se bandas característica do estiramento assimétrico de Si-CH_3 , associada aos grupos metila ligados ao silício. Bandas em torno de 800–850 cm^{-1} , relacionada ao estiramento e deformação dos grupos metila (Si-C) (Hargis et al., 2013).

A intensidade dessas bandas aumenta proporcionalmente à concentração de simeticona na amostra. Portanto, em uma solução contendo 30% de simeticona, espera-se que as bandas mencionadas apresentem maior intensidade em comparação a soluções mais diluídas.

As bandas espectrais podem sofrer pequenas variações em função do grau de hidratação e da matriz em que está inserido. Em formulações complexas, como aquelas contendo também hidróxido de magnésio e simeticona, a análise quimiométrica multivariada é recomendada para discriminar e quantificar com maior precisão os componentes com bandas sobrepostas.

5.3. CRIAÇÃO DO MODELO DE CALIBRAÇÃO

Técnicas alternativas para controle de processos industriais e controle de qualidade de medicamentos usando medições em tempo real e com preparação mínima de amostra estão sendo cada vez mais discutidas. A realização de calibração multivariada usando a espectroscopia infravermelho é um método rápido e não destrutivo e, combinada com algoritmos quimiométricos, tornando uma ferramenta poderosa para análise de produtos farmacêuticos. A técnica permite melhorar a qualidade dos resultados obtidos para misturas complexas, superando problemas relacionados a sinais sobrepostos, sendo assim uma vantagem sobre os procedimentos convencionais. Além disso, proporciona a indústria farmacêutica maior rapidez de análise, versatilidade, um baixo custo por análise, alto poder de resolução e um consumo mínimo de amostras (Naguib et al, 2020).

Ressalta-se que não foram encontradas monografias para avaliação quantitativa simultânea de formas farmacêuticas dos fármacos em questão e são poucos os estudos na literatura analítica pesquisada com este objetivo, o que justifica a necessidade de se encontrar técnicas alternativas para a determinação simultânea desses fármacos.

Nesse sentido, para a criação do modelo de calibração, dados instrumentais de espectroscopia em que as respostas são as intensidades medidas e a propriedade de interesse é a concentração de um constituinte, serão utilizados para desenvolver metodologias.

Foi necessário selecionar um conjunto adequado de amostras de referência para as quais a concentração dos constituintes de interesse é conhecida.

Posteriormente, elas são colocadas no espectrofotômetro e o espectro de cada uma delas é registrado. Após a obtenção dos espectros, foram realizadas a organização dos dados analíticos, o pré-tratamento dos dados, a calibração pelo método de regressão PLS e a validação do modelo proposto.

5.4. ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Para análise de um conjunto de dados, seguiu-se um roteiro constituído por uma sequência de etapas, que inclui a organização e a preparação dos dados, uma análise exploratória das informações obtidas e mediante ao interesse final do estudo, a construção de modelos de regressão (quantitativos). A obtenção de dados é uma etapa importante e essencial para chegar ao objetivo de resolver o problema em questão. Neste sentido, os espectros gerados no infravermelho médio deverão ser interpretados e modelados usando técnicas quimiométricas.

Medir um sinal, significa registrar a magnitude da resposta de um instrumento em função de uma variável determinada pelo domínio da medida. Em espectroscopia, o sinal do arranjo de diodos é medido no domínio da frequência (Stuart, 2004). Ou seja, a posição de um pico é determinada pelo número de onda ou pelo comprimento de onda, o qual chamamos de variável. Esses sinais nos dão informações indiretas do sistema em estudo e devem ser traduzidas em informações de natureza química, tais como identificação e quantificação de substâncias em uma amostra.

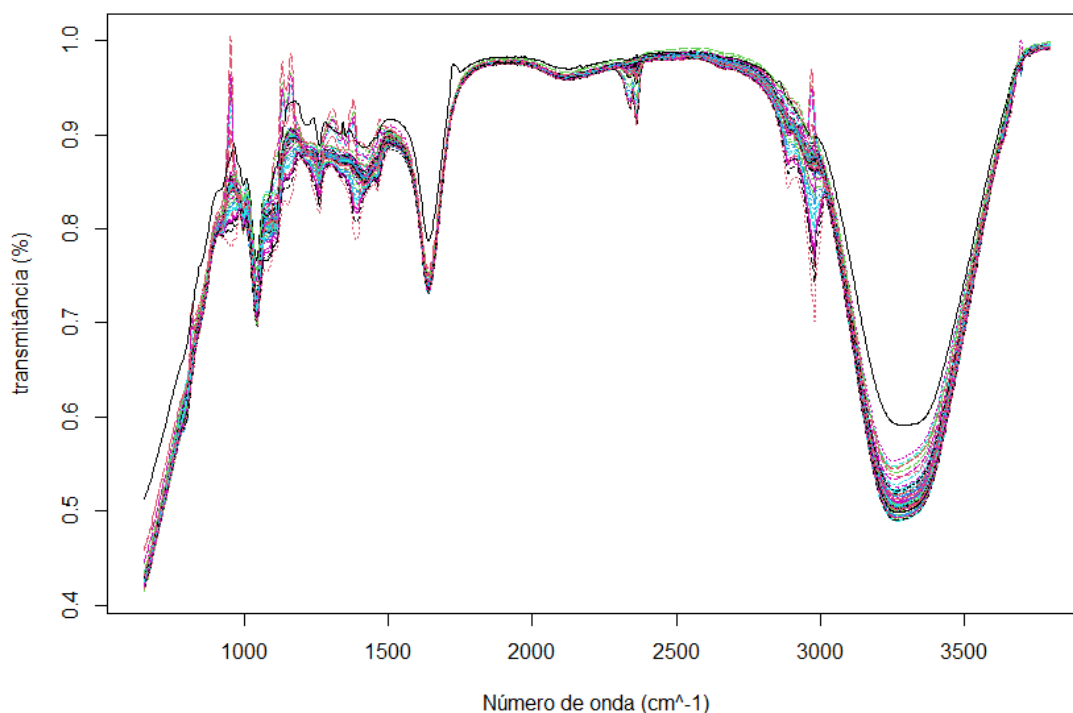
Após dados coletados, as informações foram organizadas em um arranjo ordenado de linhas e colunas, constituindo uma matriz X , em que cada linha corresponde a uma amostra e cada coluna, uma variável.

5.5. VISUALIZAÇÃO DOS DADOS

Uma vez os dados organizados na forma de uma matriz, os dados foram visualizados e sobrepostos por meio de gráficos, de forma a verificar sua distribuição. Os dados representados graficamente na Figura 17 se refere aos espectros na região do infravermelho médio de 69 amostras do medicamento suspensão, compostos de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona como princípio ativo, adquiridos com um espectrômetro equipado com acessório ATR. As variáveis são os números de onda na faixa de 600 – 3.800 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} ($j = 600, 602, \dots 3.800$). Temos, neste caso, mais

de mil variáveis medidas para cada amostra ($J=1633$), resultando em uma matriz de dimensões $X = (69 \times 1633)$.

Figura 17 – Dados brutos dos espectros das 69 amostras da suspensão disponíveis para criação e validação do modelo de calibração.



Anteriormente a construção dos modelos, para garantir a qualidade dos conjuntos de calibração e previsão, foi realizada a detecção visual de amostras anômalas. Todos esses métodos de pré-tratamento são sensíveis a presença de amostras anômalas, que tem um comportamento diferenciado do restante do conjunto. Diante disso, a presença de uma amostra com comportamento atípico aumenta a faixa de variação e pode deslocar as demais amostras para o lado oposto àquela. Isso ocorre porque somente duas amostras são usadas para o cálculo da amplitude, ao contrário dos outros escalonamentos, que utilizam todas as medidas do cálculo do desvio padrão.

5.6. PRÉ-TRATAMENTO DOS DADOS

O pré-tratamento dos dados espectrais constitui uma etapa fundamental na construção de modelos de calibração multivariada, uma vez que visa a minimizar

fontes de variação não relacionadas à variável de interesse e, conseqüentemente, melhorar a qualidade dos dados utilizados na modelagem. Essa etapa é essencial para corrigir interferências instrumentais, variações físicas nas amostras (como espessura, rugosidade e dispersão da luz), bem como ruídos de fundo que possam comprometer a robustez e a capacidade preditiva do modelo (Thomas, 1994).

Os sinais registrados por instrumentos analíticos são compostos por duas contribuições distintas: uma componente determinística, correspondente ao sinal verdadeiro que contém as informações sistemáticas relacionadas ao sistema em estudo, e uma componente estocástica, associada a variações aleatórias indesejáveis, usualmente denominadas ruídos. Este ruído é resultado de flutuações em torno de uma linha de base e provém de diversas fontes, como erros experimentais, de medição, de amostragem, entre outros fatores que introduzem variabilidade nos dados. Em geral, o ruído apresenta alta frequência em comparação ao sinal verdadeiro, podendo assumir valores positivos ou negativos. Embora não possa ser completamente eliminado, sua influência pode ser atenuada por meio da repetição de medidas experimentais e posterior cálculo da média, o que contribui para a melhoria da razão sinal/ruído (Ferreira, 2015). Por essa razão, realizou-se duplicadas de cada amostra no experimento e registrou-se o valor médio como resultado para então, serem adicionados na matriz.

Além do ruído aleatório, o sinal medido pode conter também fontes de variação de baixa frequência que são indesejáveis, informações sistemáticas que não estão relacionadas ao processo que está sendo investigado. O deslocamento constante da linha de base de um espectro (no eixo das ordenadas), causado pelo instrumento ou pela própria amostra, é uma variação sistemática indesejável.

Após a organização dos dados na forma matricial, foi realizado o pré-processamento espectral, etapa esta essencial em qualquer abordagem quimiométrica. Diversos métodos de pré-tratamento foram testados com o intuito de identificar a estratégia mais adequada para a base de dados em questão. O principal objetivo dessa etapa é minimizar a influência de variabilidades indesejadas — não eliminadas durante a aquisição dos dados e que não são naturalmente corrigidas pelos métodos de modelagem —, mas que podem comprometer a qualidade e a robustez dos resultados analíticos.

Existem várias técnicas matemáticas comuns que podem ser aplicadas com o objetivo de reduzir tanto as variações aleatórias quanto as informações sistemáticas

indesejáveis que não foram removidas durante a aquisição dos dados, mas que poderão mascarar as informações que são relevantes para o sistema em estudo. A componente aleatória (ruído experimental) pode ser reduzida por meio das técnicas de alisamento. Já as variações sistemáticas podem ser eliminadas ou reduzidas por meio de correções da linha de base. As técnicas de alisamento, podem ser realizadas pelo próprio instrumento com auxílio de métodos matemáticos durante a coleta dos dados ou pelo analista antes da análise de dados. Possui grande aplicação nas áreas de espectroscopia, para a redução da componente aleatória dos dados e o consequente aumento da razão sinal/ruído do sinal analítico. Além disso, o alisamento pode ser usado para destacar pequenos picos que estão mascarados na linha de base em que o ruído é alto (Ferreira, 2015).

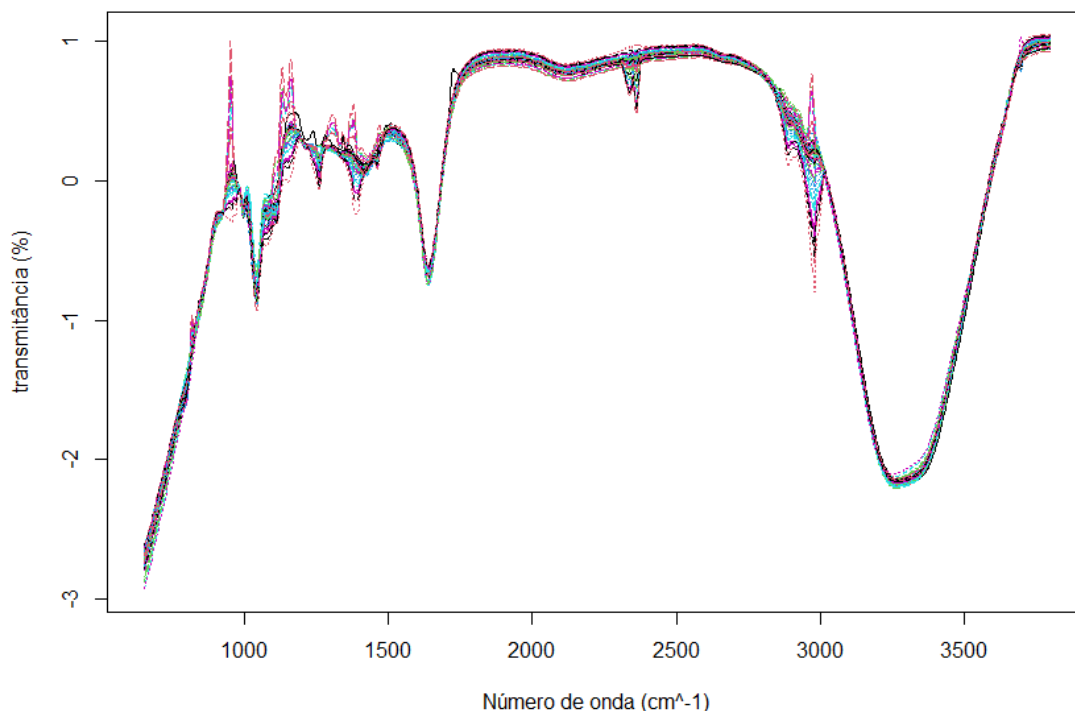
O pré-processamento de dados espectrais envolve diversas técnicas de alisamento e correção, com o objetivo de melhorar a qualidade do sinal e reduzir interferências. Entre os métodos de alisamento mais utilizados destacam-se: o alisamento por média simples, alisamento por média móvel, o método de Savitzky-Golay e o alisamento por meio de filtros de Fourier. Para correção da linha de base, diversas abordagens podem ser aplicadas, sendo o uso de derivadas, especialmente por meio da derivação de Savitzky-Golay, uma das estratégias mais comuns. Além disso, a normalização é uma etapa frequente no pré-processamento, na qual cada variável de uma amostra é dividida por um fator de normalização. Essa operação garante que todas as amostras sejam representadas em uma escala comum e padronizada, facilitando comparações e análises multivariadas subsequentes.

Para o pré-processamento dos dados espectrais, dentre os métodos avaliados, destacam-se o centramento na média, a suavização dos sinais por meio do filtro de *Savitzky-Golay*, seguida da aplicação de derivadas, a correção por espalhamento utilizando o método MSC, a normalização e o pré-processamento por SNV. Esses procedimentos foram testados individualmente e em combinação, a fim de mitigar variabilidades não relacionadas à variável de interesse e otimizar a qualidade dos modelos analíticos desenvolvidos.

A técnica de SNV é um método amplamente utilizado em espectroscopia, com o objetivo de corrigir efeitos de espalhamento de luz e variações associadas à espessura da amostra, densidade e caminho óptico e foi o pré-processamento escolhido para a melhoria desempenho dos modelos quimiométricos, conforme ilustrado na Figura 18 (Vestergaard et al, 2021). Esse procedimento é aplicado

individualmente a cada espectro e consiste na centralização dos dados pela subtração da média do espectro, seguida da divisão pelo desvio padrão dos seus valores.

Figura 18 – Espectros das 69 amostras da suspensão corrigidos pela transformação SNV



O resultado é um espectro com média zero e variância unitária, reduzindo assim as influências de natureza multiplicativa e aditiva não relacionadas à composição química da amostra. A aplicação do SNV melhorou a comparabilidade entre amostras e contribuiu significativamente para a robustez e desempenho dos modelos quimiométricos subsequentes.

5.7. CRIAÇÃO DO MODELO DE CALIBRAÇÃO

Métodos de regressão são utilizados para relacionar a matriz de dados, X (constituída do espectro), a propriedade de interesse Y . Essa propriedade de interesse é a concentração de um composto. O objetivo é encontrar um modelo matemático que $y = f(x)$ que expresse satisfatoriamente a propriedade y de interesse em função das variáveis preditoras X medidas em laboratório (Ferreira, 2015).

Após o processo de pré-tratamento das amostras, na obtenção do modelo, são realizadas tanto a etapa de modelagem propriamente dita quanto a validação do

modelo de regressão gerado na fase anterior. Após sua otimização, o modelo final torna-se apto para ser utilizado na predição de novas amostras. O processo de modelagem compreende desde a seleção criteriosa das amostras de referência até a derivação da equação matemática que estabelece a relação entre os dados experimentais e a propriedade de interesse.

Para a construção do modelo regressão de calibração, foi utilizada a técnica de regressão PLS1. No método PLS1, cada coluna y é modelada individualmente, para cada constituinte de interesse, onde é calculado um conjunto de separado de escores e variáveis latentes. A regressão por quadrados mínimos parciais é o método mais popular na Quimiometria e domina as aplicações de espectrometria na região do infravermelho médio (Thomas, 1994).

Em sistemas complexos que envolvem múltiplos componentes químicos, uma única medida espectral geralmente não é suficiente para descrever integralmente o sistema ou estimar com precisão uma propriedade quantitativa específica de um de seus constituintes. Nesse cenário, a calibração multivariada emerge como uma ferramenta indispensável, pois permite a modelagem conjunta de diversas variáveis espectrais, capturando de forma eficaz a complexidade dos dados experimentais.

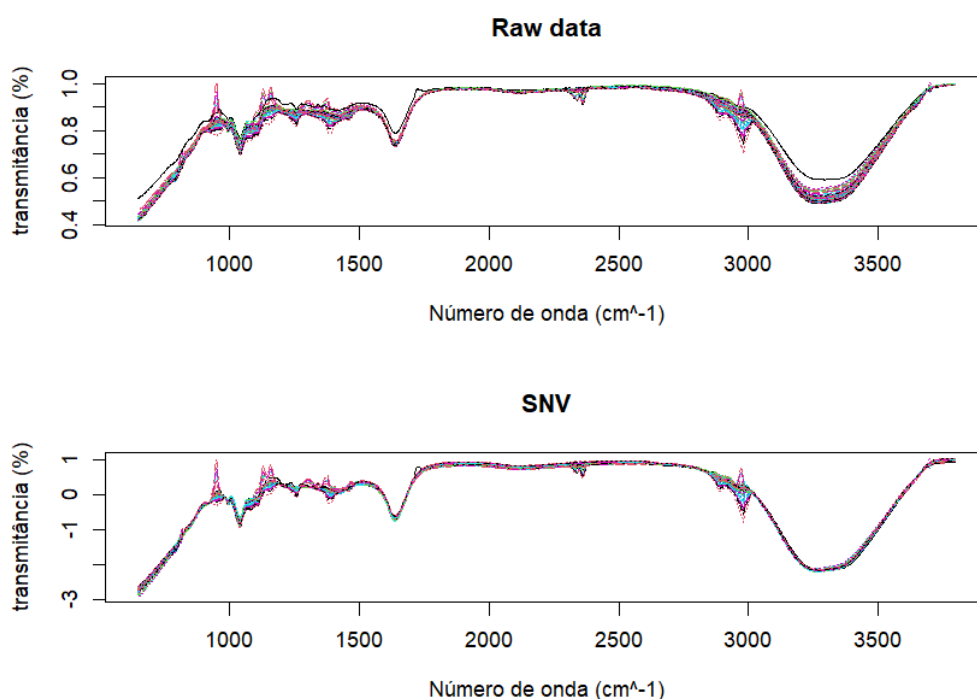
Entretanto, a eficácia dessa abordagem está diretamente relacionada à representatividade e à quantidade de amostras utilizadas na construção do modelo. Um número adequado de amostras é essencial para garantir que toda a variabilidade do sistema seja contemplada, promovendo a robustez estatística e a capacidade preditiva do modelo. Amostras insuficientes ou mal distribuídas podem comprometer a generalização do modelo, resultando em previsões imprecisas ou enviesadas. Dessa forma, a seleção criteriosa e a utilização de um conjunto amostral numericamente e quimicamente representativo são fundamentais para o sucesso da calibração multivariada em sistemas complexos (De Lima et al., 2024).

Normalmente o que se é praticado é repartir o conjunto de calibração em dois conjuntos menores; um deles é usado para construir o modelo de calibração e o outro para validá-lo. Dos 69 espectros obtidos das amostras do medicamento em forma de suspensão, aproximadamente 30% (correspondentes a 20 amostras) foram selecionadas aleatoriamente para compor o conjunto de validação externa. A seleção dessas amostras foi realizada de forma randômica, por meio de um processo de sorteio automatizado implementado no próprio software, conforme descrito na fórmula a seguir:

```
#####SORTEIO
numeros<-c(1:69)
amostra <- sample(numeros, 20, replace = FALSE)
amostra
#NUMEROS SORTEADOS
68 39 2 34 43 14 18 59 51 33 21 62 42 54 46 10 7 9 15 58
```

Mediante a retirada das 20 amostras destinadas à validação externa do modelo, procedeu-se à sobreposição dos espectros brutos das 49 amostras restantes, as quais compuseram o conjunto de calibração para o desenvolvimento do modelo de regressão. Em seguida, os dados espectrais foram submetidos ao pré-processamento utilizando a técnica de SNV (Figura 19), conforme previamente descrito.

Figura 19 – Gráfico 1: Dados brutos dos espectros das 49 amostras da suspensão; gráfico 02: Espectros das 49 amostras da suspensão corrigidos pela transformação SNV



Após a realização do pré-processamento, realizou-se a criação dos modelos de calibração de forma separada para os $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona conforme preconizado na metodologia de regressão PLS1. Com isso, são feitos os cálculos para

relacionar as intensidades medidas aos valores das concentrações previamente conhecidas, quando é construído um modelo matemático também conhecido como modelo de regressão ou curva de calibração. A expressão matemática que expressa esse modelo servirá, então, para produzir as concentrações dos constituintes de interesse de novas amostras cujos espectros tenham sido obtidos no mesmo instrumento e nas mesmas condições, sendo mais rápido e vantajoso medir o espectro de uma amostra do que determinar diretamente a propriedade desejada.

A seguir, foram construídos alguns modelos, e ao final, o melhor deles foi selecionado. Como o método de calibração é baseado na análise de fatores, utilizou-se uma etapa extra no processo de validação, denominada de validação interna ou validação cruzada (*cross-validation*, CV). Esse procedimento tem dois objetivos: o primeiro deles é a detecção de amostras problemáticas e o segundo é estimar o número ótimo de fatores de modo a realizar a predição de maneira robusta. Vários modelos construídos com diferentes números de fatores, são testados nesta fase, quando é feita a validação cruzada. Na etapa de validação cruzada, foram utilizados oito fatores latentes, os quais permitiram a determinação do número ideal de fatores a ser empregado na construção do modelo final. Essa escolha visou equilibrar a complexidade do modelo com sua capacidade preditiva, evitando tanto o subajuste quanto o sobreajuste dos dados (Bu et al., 2023).

São construídos modelos com diferentes fatores (componentes) e os erros de previsão são usados para calcular os diferentes valores de RMSEP. O número ótimo de fatores é aquele que produz o menor valor de RMSEP. No entanto, a maneira mais comum de escolher o número de parâmetros no modelo de regressão é através da validação interna cruzada. Nessa abordagem, uma ou mais amostras do conjunto de calibração são excluídas e os modelos PLS são construídos sem essas amostras. A seguir, os valores da propriedade de interesse das amostras excluídas são estimados e comparados com os respectivos valores experimentais. No processo de validação cruzada, cada amostra do conjunto de calibração é excluída de uma única vez.

Após, o modelo de calibração a ser proposto foi testado, por um conjunto de amostras, para os quais a propriedade de interesse Y e os respectivos dados de X são conhecidos, mas que não foram utilizadas durante a etapa de calibração. Essa estratégia é conhecida como validação externa do modelo e o conjunto de amostras é denominado conjunto de testes ou conjunto externo de validação. A propriedade de interesse é estimada para esse conjunto externo e os resultados são comparados com

os reais, com o objetivo de testar a capacidade preditiva do modelo. Nesta etapa, o modelo é testado quanto a sua capacidade preditiva e otimizado para tal. A etapa de validação deve ser reavaliada periodicamente e se necessário, o modelo deverá ser atualizado (Ferreira, 2015).

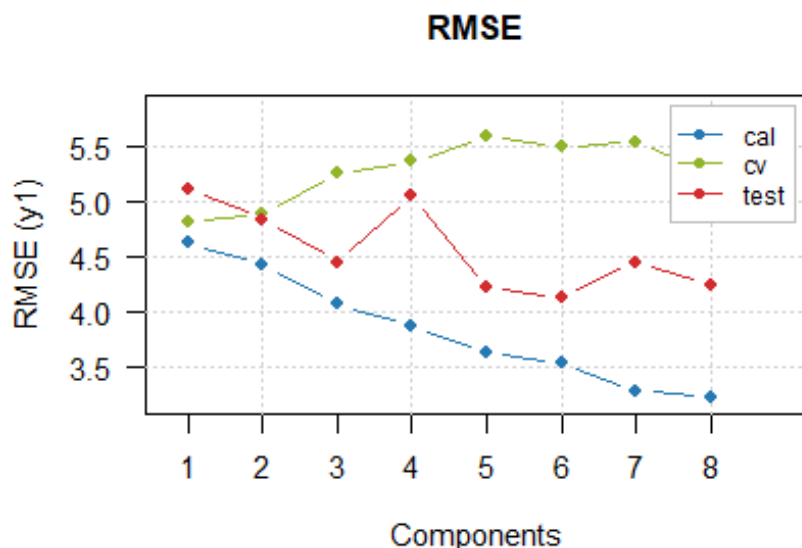
O modelo considerado representativo aquele que apresentou o menor valor de RMSE, além de apresentar valores semelhantes de RMSE da validação cruzada (RMSECV) e da validação externa (RMSEP), o que indica boa capacidade preditiva. Por fim, o método proposto por meio do modelo multivariado foi comparado ao método de referência e foi realizado o erro relativo, medida essa que expressa a diferença entre o valor obtido experimentalmente e o valor real (Holler et al, 2009).

5.8. AVALIAÇÃO DO MODELO DE PLS PARA $\text{Al}(\text{OH})_3$

Inicialmente, foram desenvolvidos diversos modelos utilizando toda a faixa espectral disponível e diferentes números de variáveis latentes. A seleção dessas variáveis foi orientada pela minimização do erro quadrático médio da validação cruzada (RMSECV), o qual representa a raiz quadrada da soma dos quadrados dos erros de predição obtidos durante o processo de validação cruzada. Essa abordagem visa identificar o modelo com melhor desempenho preditivo, reduzindo o risco de sobreajuste e promovendo maior robustez na generalização dos resultados.

A Figura 20 apresenta os resultados obtidos nas etapas de calibração, o CV e validação externa (teste) do modelo desenvolvido, evidenciando o desempenho preditivo das oito componentes avaliados. Para cada uma dessas etapas, foram determinados os valores de RMSE, os quais servem como métricas quantitativas da acurácia e robustez do modelo em diferentes fases do processo de validação.

Figura 20 – Determinação dos valores de RMSE nas etapas de calibração, CV e teste para cada componente avaliada pelos modelos de PLS para $\text{Al}(\text{OH})_3$ utilizando ATR-FTIR



Como objetivo final da construção de um modelo de calibração é a previsão de novas amostras, a escolha do número de parâmetros no modelo de regressão seja realizada pelas validações cruzadas. Nesse sentido, a escolha dos melhores modelos foi definida a partir dos menores valores de RMSECV e RMSEP próximos (para evitar sobreajuste), onde a escolha do número adequado de componentes foram definidas pelo menor valor de RMSECV. Para modelos sem diferença significativa em relação ao RMSEP foi escolhido aquele que apresentava menor número de componentes.

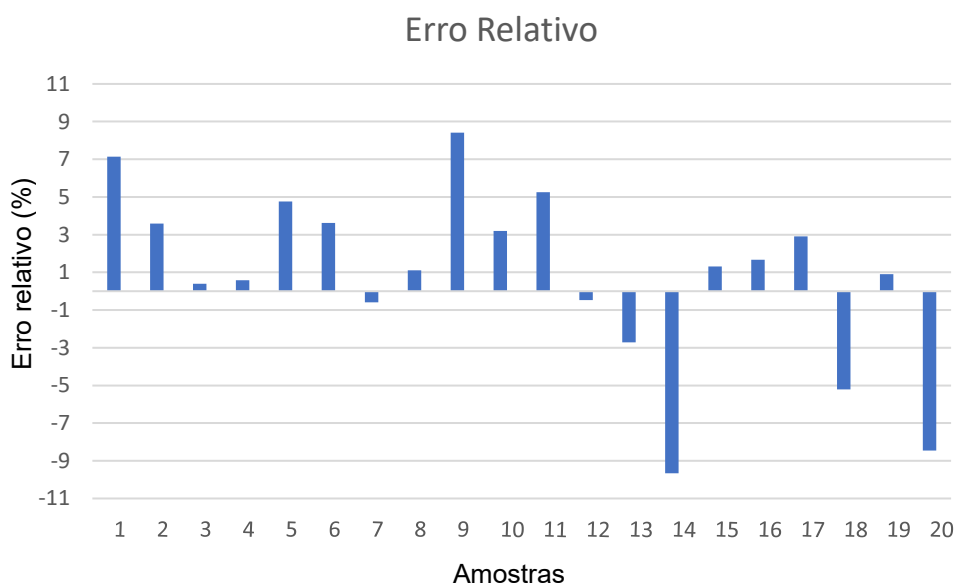
Para o modelo proposto para o $\text{Al}(\text{OH})_3$, a escolha do número ideal de componentes foi realizada com base na análise dos RMSE, conforme apresentado no gráfico correspondente. Observou-se que o modelo com duas componentes latentes apresentou o menor valor de RMSE para o conjunto de validação (RMSEV) e também para o conjunto de calibração (RMSEC), mesmo que o RMSE da validação cruzada (RMSECV) não tenha sido o menor entre todos os modelos testados.

A seleção da segunda componente se justifica pela busca de um equilíbrio entre desempenho preditivo e complexidade do modelo. O modelo com duas componentes revelou-se o mais adequado por apresentar os menores valores de erro para os conjuntos de calibração e validação externa, ao mesmo tempo em que utiliza um número reduzido de variáveis latentes. Dessa forma, garante-se uma estrutura

mais parcimoniosa, reduzindo o risco de sobreajuste e promovendo maior robustez na predição de novas amostras.

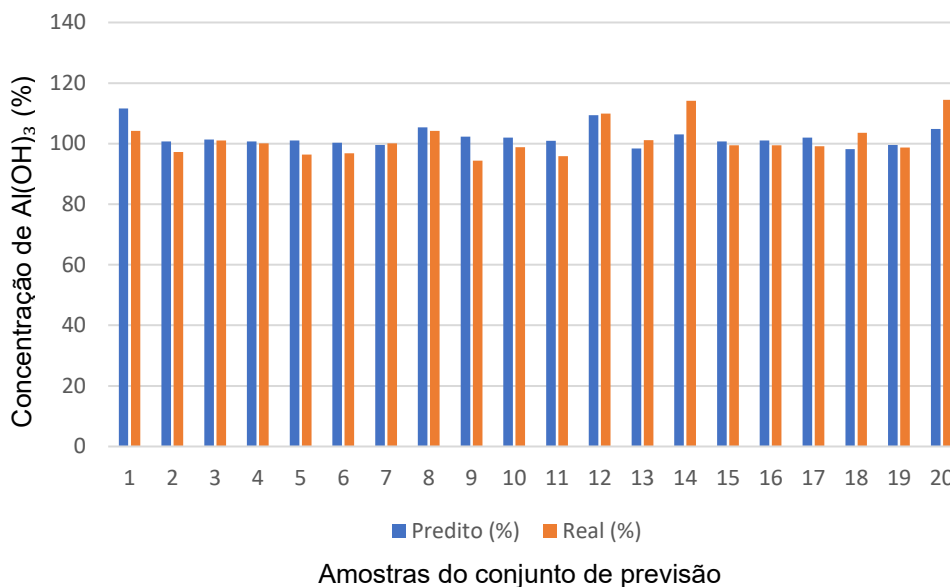
Após a definição do número ideal de componentes latentes, procedeu-se à comparação entre os valores preditos pelo modelo multivariado e os resultados obtidos pelo método de referência. A Figura 21 apresenta os valores de erro relativo percentual (%) calculados para as 20 amostras pertencentes ao conjunto de previsão. Observa-se que o modelo selecionado apresentou desempenho satisfatório, com erro relativo menores que 9%. Esse valor indica que a metodologia proposta apresenta boa exatidão em relação ao método de referência, demonstrando sua viabilidade para aplicação em análises preditivas de novas amostras.

Figura 21 – Erro relativo para 20 amostras do conjunto de previsão na determinação de $\text{Al}(\text{OH})_3$ por PLS



Esse valor indica que a metodologia proposta apresenta boa exatidão em relação ao método de referência, demonstrando sua viabilidade para aplicação em análises preditivas de novas amostras, conforme demonstrado na Figura 22, para as amostras comerciais do conjunto de previsão.

Figura 22 – Histograma da diferença entre o valor médio de concentração do método de referência e o valor médio previsto pelo modelo PLS1 para as 20 amostras do conjunto de previsão para o ativo $\text{Al}(\text{OH})_3$.

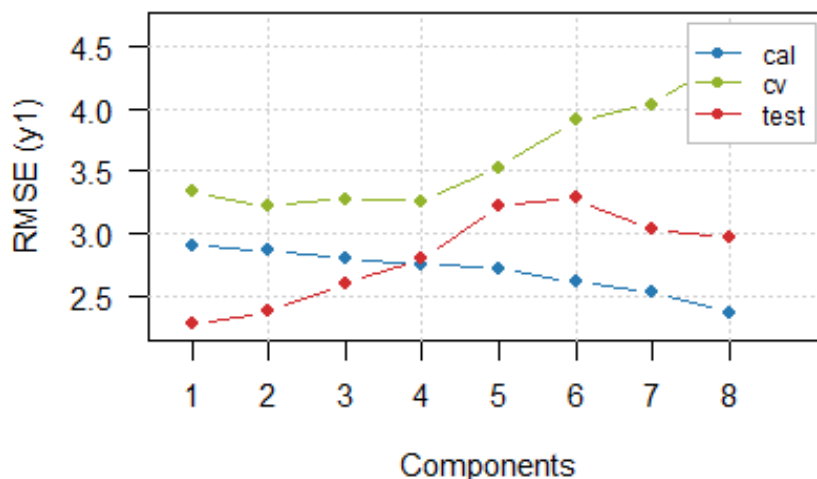


5.9. AVALIAÇÃO DO MODELO DE PLS PARA $\text{Mg}(\text{OH})_2$

Para o desenvolvimento do modelo destinado à avaliação do princípio ativo $\text{Mg}(\text{OH})_2$, foram consideradas as informações espectrais abrangendo toda a faixa espectral analisada. Adicionalmente, avaliou-se o desempenho de modelos contendo até oito componentes latentes, com o objetivo de identificar a configuração que proporcionasse o melhor equilíbrio entre capacidade preditiva e complexidade do modelo.

A Figura 23 apresenta os resultados obtidos nas etapas de calibração, CV e teste do modelo multivariado desenvolvido, permitindo a visualização do desempenho preditivo para cada componente avaliado. Em todas as etapas, foram calculados os RMSE, os quais foram empregados como métricas quantitativas para a avaliação da acurácia e da robustez do modelo ao longo do processo de validação. Esses indicadores permitiram verificar a consistência do modelo frente a diferentes conjuntos de dados, contribuindo para a verificação de sua capacidade de generalização.

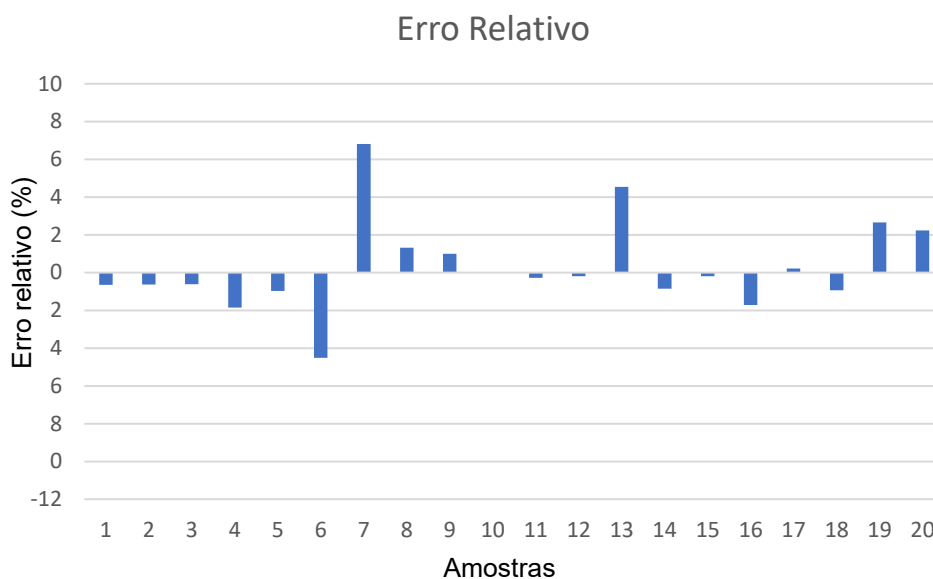
Figura 23 – Determinação dos valores de RMSE nas etapas de calibração, CV e teste para cada componente avaliada pelos modelos de PLS para $\text{Mg}(\text{OH})_2$ utilizando ATR-FTIR



Após a análise do gráfico, observou-se que a segunda componente apresenta o menor valor de RMSECV, indicando melhor desempenho preditivo durante a validação cruzada. Além disso, essa mesma componente também apresentou baixos valores de RMSEC e RMSEV, o que reforça sua adequação como escolha para a construção do modelo preditivo. Esses resultados sugerem que a componente número 2 proporciona um equilíbrio adequado entre capacidade de ajuste e generalização, sendo, portanto, a mais indicada para representar o sistema em estudo.

Com a definição do número ótimo de componentes latentes, procedeu-se à avaliação do desempenho preditivo do modelo multivariado por meio da comparação entre os valores estimados e aqueles obtidos pelo método de referência. A Figura 24 apresenta os valores do erro relativo percentual (%) calculados para as 20 amostras pertencentes ao conjunto de previsão.

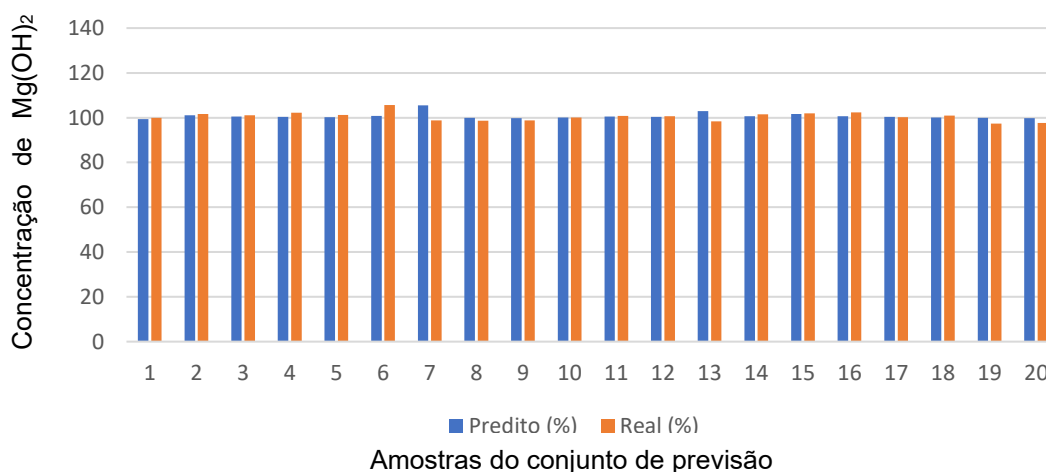
Figura 24 – Erro relativo para 20 amostras do conjunto de previsão na determinação de Mg(OH)_2 por PLS



Os resultados demonstram que o modelo selecionado apresenta desempenho satisfatório, com erros relativos inferiores a 7%. Esses valores indicam que a metodologia proposta possui elevada exatidão, uma vez que os desvios em relação ao método de referência são reduzidos e os resultados encontram-se dentro dos limites de especificação previamente estabelecidos.

A capacidade do modelo desenvolvido em prever o conteúdo das amostras pelo método de referência mesmo na presença de excipientes variados, é demonstrado na Figura 25.

Figura 25 – Histograma da diferença entre o valor médio de concentração do método de referência e o valor médio previsto pelo modelo PLS1 para as 20 amostras do conjunto de previsão para o ativo Mg(OH)_2 .

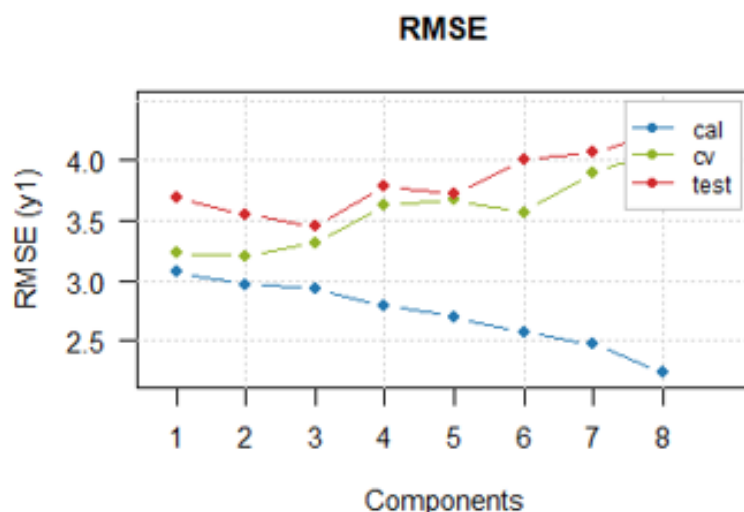


5.10. AVALIAÇÃO DO MODELO DE PLS PARA SIMETICONA

Por fim, foram desenvolvidos e avaliados modelos multivariados com o objetivo de quantificar o fármaco Simeticona. Nessa etapa, foram analisados modelos contendo até oito componentes latentes, considerando-se toda a faixa espectral disponível. Adotou-se a mesma metodologia aplicada anteriormente às predições de $\text{Al}(\text{OH})_3$ e $\text{Mg}(\text{OH})_2$, assegurando a consistência do procedimento analítico. Essa abordagem permitiu uma exploração abrangente das informações espectrais, com o intuito de identificar a configuração do modelo que proporcionasse o melhor compromisso entre complexidade e desempenho preditivo.

Para tal finalidade, foi realizada a calibração do modelo proposto, seguida pela aplicação da validação cruzada e da validação externa. Em todas as etapas, foi calculado o RMSE, conforme apresentado no Figura 26. Essas etapas permitiram avaliar a robustez e a capacidade preditiva do modelo de forma sistemática e rigorosa.

Figura 26 – Determinação dos valores de RMSE nas etapas de calibração, CV e teste para cada componente avaliada pelos modelos de PLS para simeticona utilizando ATR-FTIR

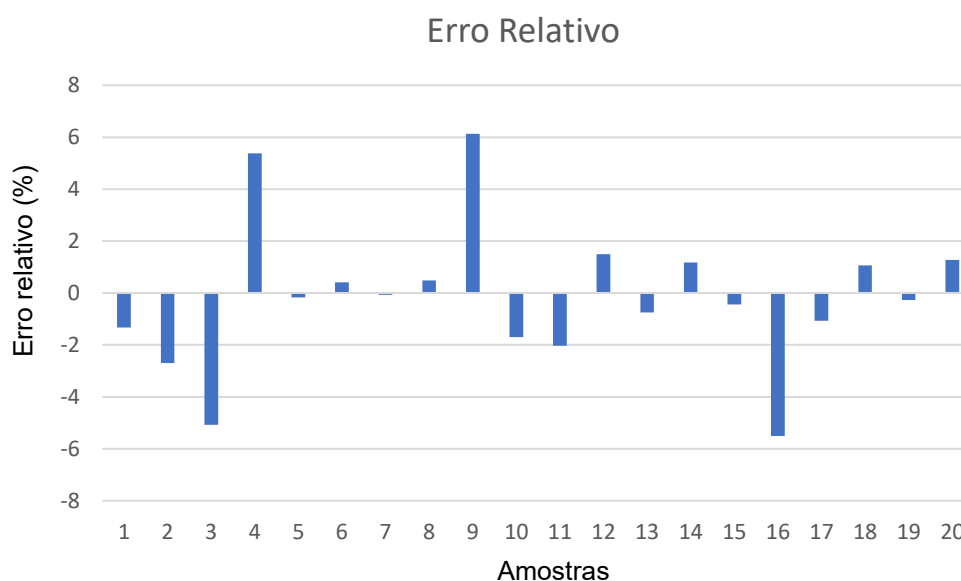


A análise da representação gráfica evidência que os modelos com melhor capacidade preditiva para simeticona, são obtidos com a utilização da segunda componente latente, a qual está associada aos menores valores de RMSE. O gráfico demonstra que essa componente corresponde ao número ótimo de fatores latentes, resultando nos menores valores de RMSEP nas etapas de calibração, teste e

principalmente de CV (RMSE de 3.2). Tal desempenho reforça a eficiência do modelo em capturar a variabilidade relevante associada à referida componente, conferindo maior precisão preditiva e robustez estatística ao modelo desenvolvido.

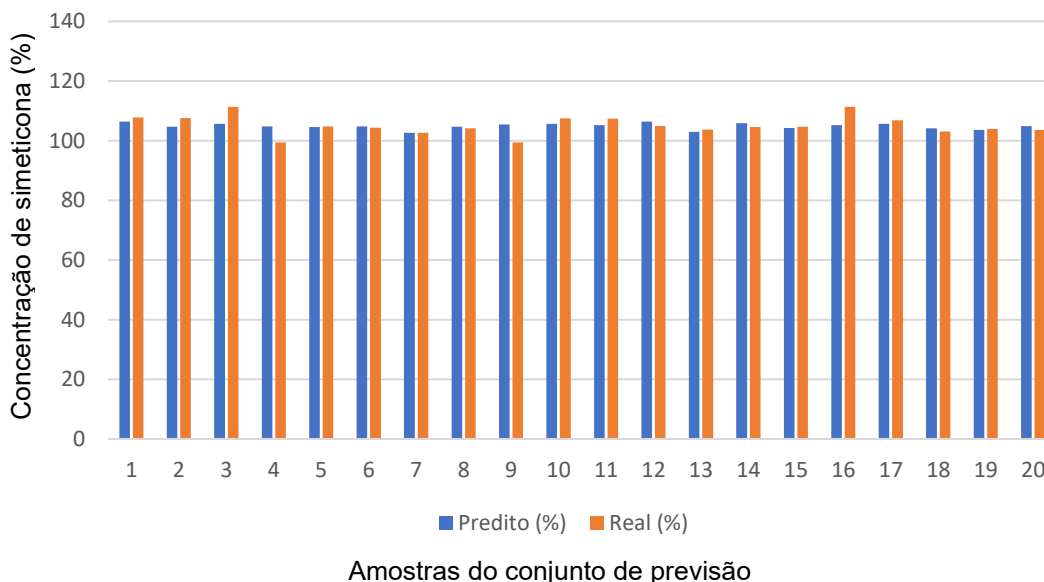
A Figura 27 apresenta o gráfico dos valores de erro relativo percentual (%) obtidos para o conjunto de calibração do modelo desenvolvido. Os resultados demonstram variações inferiores a 6% para todas as amostras avaliadas, o que evidencia a consistência e a exatidão do modelo proposto. A baixa dispersão dos valores de erro relativo indica um bom ajuste entre os valores preditos pelo modelo e os valores de referência, refletindo a adequada capacidade do modelo em representar a relação entre os dados espectrais e a variável de interesse. Esse desempenho sugere que o modelo apresenta robustez estatística e é potencialmente aplicável em análises quantitativas com elevado grau de confiabilidade.

Figura 27 – Erro relativo para 20 amostras do conjunto de previsão na determinação de simeticona por PLS



Nesse contexto, foi construído um histograma com o objetivo de comparar as concentrações obtidas por meio dos valores preditos pelo modelo multivariado com aquelas determinadas pelo método de referência (Figura 28). Essa abordagem permitiu uma avaliação visual da concordância entre os dois métodos analíticos, possibilitando verificar a distribuição dos dados e a proximidade entre os resultados obtidos, contribuindo para a validação da acurácia do modelo proposto.

Figura 28 – Histograma da diferença entre o valor médio de concentração do método de referência e o valor médio previsto pelo modelo PLS1 para as 20 amostras do conjunto de previsão para o ativo simeticona.



5.11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A calibração multivariada baseada na técnica de PLS foi aplicada aos dados espectrais de infravermelho visando ao desenvolvimento de modelos preditivos para a quantificação simultânea de $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e simeticona em formulações farmacêuticas de antiácidos. O processo de modelagem consistiu na calibração dos espectros obtidos das amostras contra os respectivos teores percentuais dos princípios ativos, previamente determinados por método de referência.

Os modelos PLS foram construídos individualmente para cada ativo, sendo selecionadas duas componentes latentes com base na minimização do RMSECV, o que indicou o número ótimo de fatores latentes para garantir um bom equilíbrio entre ajuste e capacidade preditiva do modelo.

A avaliação do desempenho dos modelos foi realizada por meio da análise gráfica de correlação entre os valores previstos pelo modelo PLS e os valores obtidos experimentalmente por meio do método de referência. Observou-se uma forte correlação linear para todas as amostras do conjunto de teste, indicando a eficácia da modelagem estatística na predição dos teores dos ativos.

Os parâmetros estatísticos de desempenho dos modelos indicaram que todos os modelos gerados apresentaram RMSEP inferior a 5%, tanto nas etapas de calibração quanto na validação externa, conforme expressos na Tabela 11. Esses resultados, evidenciando o potencial da espectroscopia no infravermelho aliada à modelagem PLS como ferramenta confiável para a avaliação simultânea dos componentes em formulações farmacêuticas complexas.

Tabela 11: Tabela com os principais parâmetros encontrados nos modelos para a avaliação simultânea dos ativos da formulação farmacêutica de antiácido.

	Componente Latente	RMSECV	Erro relativo (%)
Al(OH) ₃	2	4.9	9
Mg(OH) ₂	2	3.3	7
Simeticona	2	3.2	6

Além disso, os três modelos desenvolvidos apresentaram erros relativos entre os valores preditos e os valores obtidos pelo método de referência relativamente baixos em todas as etapas de validação. Esses resultados indicam uma elevada concordância entre os dados estimados pelos modelos multivariados e os valores reais das concentrações dos ativos. A baixa magnitude dos erros relativos reforça a capacidade dos modelos em fornecer previsões precisas e confiáveis, demonstrando sua robustez estatística e adequação para aplicações analíticas em formulações farmacêuticas.

Essa abordagem permite substituir métodos analíticos tradicionais mais complexos e demorados por uma técnica mais rápida, eficiente e menos onerosa, uma vez que a aquisição do espectro de uma amostra é significativamente mais simples e rápida do que a execução dos procedimentos laboratoriais convencionais.

A implementação de modelos de regressão, como os baseados em PLS, representa um avanço expressivo nas rotinas analíticas, especialmente na indústria farmacêutica, onde há demanda por métodos que aliem precisão, reprodutibilidade e agilidade. Além disso, a aplicação de técnicas espectroscópicas associadas à quimiometria reduz substancialmente o uso de reagentes químicos, minimizando os riscos associados ao manuseio de substâncias potencialmente perigosas, bem como os impactos ambientais relacionados ao descarte de resíduos. Dessa forma, a

metodologia proposta apresenta-se como uma alternativa mais sustentável, segura e econômica, mantendo a confiabilidade e a exatidão exigidas em análises de controle em processo e de controle de qualidade.

6. CONCLUSÕES

É fundamental que as indústrias farmacêuticas aprimorem seus processos e garantam o controle deles, eliminando riscos e falhas, reduzindo perdas, diminuindo o impacto ambiental e melhorando assim, a qualidade do produto e a eficiência do processo. Para isso, além de seguir diretrizes e resoluções, as indústrias buscam métodos e ferramentas para melhoria contínua das etapas das operações. Nesse contexto, a redução do tempo de análise e a criação de técnicas associadas a química verde, traz ganhos de produtividade para processos indústrias e laboratórios analíticos.

Novas metodologias visando a identificação, quantificação e controle de qualidade dos produtos farmacêuticos têm sido empregadas pelo crescente desenvolvimento da espectroscopia no infravermelho e da quimiometria. As técnicas espectroscópicas na região do infravermelho médio, através do modo ATR, associadas às ferramentas quimiométricas apresentam um grande potencial na quantificação de princípios ativos, especialmente em misturas complexas, com possibilidade de quantificação simultânea de dois ou mais ativos, sem a necessidade de qualquer separação prévia de seus componentes.

O trabalho demonstrou que o uso das técnicas por espectroscopia no infravermelho médio com FTIR/ATR, permitem a avaliação simultânea de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona em formulações farmacêuticas líquida oral. O pré-processamento por SNV se apresentou útil para melhorar a capacidade preditiva do método, principalmente em razão de permitir a correção de problemas particularmente significativos nas técnicas fundamentadas em medidas de refletância.

A aplicação do PLS1 na análise regressão multivariada junto aos dados obtidos pela técnica de infravermelho experimentada FTIR/ATR e aos dados das análises de referência dos ativos, foram eficientes para desenvolver uma metodologia simples, rápida e não destrutiva para análise da formulação de farmacêutica, destacando a potencialidade dessa técnica, no controle e inspeção de medicamentos industrializados.

No decorrer do estudo, foram desenvolvidos modelos multivariados com elevada capacidade preditiva, voltados à avaliação simultânea dos três ativos considerados. A performance dos modelos foi avaliada por meio de métricas estatísticas amplamente reconhecidas, como o RMSE e o erro relativo. Os resultados

obtidos indicaram um bom ajuste dos modelos, evidenciado por baixos valores de RMSE e reduzidos erros relativos entre os valores previstos e os valores observados. Esses indicadores confirmam a robustez dos modelos propostos, bem como sua eficácia na captura das dinâmicas multivariadas entre os ativos analisados. Desta forma, o emprego de espectroscopia e calibração multivariada poderá representar uma alternativa promissora na determinação direta de fármacos e na determinação de um analito ou mais analitos na presença de interferentes (geralmente os excipientes), onde, ao invés da separação físico-química, a análise multivariada permite a modelagem dos interferentes junto ao(s) analito(s) de interesse através da separação quimiométrica de seus sinais.

Neste contexto, os métodos espectroscópicos multivariados apresentam grande aplicabilidade, pois são metodologias analíticas simples, rápidas, com baixa geração de resíduos (contribuindo para a química verde) e menor manipulação de amostras, baixo impacto ocupacional, bem como o baixo custo (operacional e instrumental), quando comparados aos métodos convencionais. Tais vantagens tornam a espectroscopia na região do infravermelho associada à calibração multivariada uma excelente alternativa para análises de rotina de laboratórios de controle de qualidade de medicamentos, no monitoramento do processo produtivo de indústrias farmacêuticas e, até mesmo, no controle de qualidade de formulações magistrais.

Por essas razões, entende-se que este estudo de avaliação simultânea dos fármacos por infravermelho médio associado a calibrações multivariadas, contribuirá para o domínio tecnológico e científico, aprimorando literatura analítica com publicações de artigos em revistas especializadas e garantindo assim, um método otimizado, econômico e sustentável para qualidade dos produtos farmacêuticos dos antiácidos e antifiséticos disponibilizados para a população. Tornando assim, o desenvolvimento deste tipo de método importante, tendo como objetivo, sua futura aceitação pelas agências reguladoras.

REFERÊNCIAS

- ALKHUDER, Khaled. Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy: A universal analytical technique with promising applications in forensic analyses. *International Journal of Legal Medicine*, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 7. ed., v. 1. Brasília, 2024.
- BU, Fan et al. Development and validation of a risk prediction model for frailty in patients with diabetes. *BMC geriatrics*, 2023.
- ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- ARRAIS, P. S. D. et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 50, supl. 2, p. 1s–9s, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/PNCVwkVMbZYwHvKN9b4ZxRh/?lang=pt>.
- ARAÚJO, C. D. S.; MACEDO, L. L.; VIMERCATI, W. C.; FERREIRA, A.; PREZOTTI, L. C.; SARAIVA, S. H. Determination of pH and acidity in green coffee using near-infrared spectroscopy and multivariate regression. *J Sci Food Agric.*, v. 100, n. 6, p. 2488-2493, Apr. 2020.
- AWATE, S. et al. Mechanisms of aluminum adjuvant activity: implications for vaccine design. *Expert Review of Vaccines*, v. 12, n. 5, p. 539–550, 2013.
- BEEBE, K. R.; ELMER, G. W.; PARRISH, R. M. *Chemometrics: a practical guide*. New York: Wiley, 1998.
- BERARDI, R. et al. Epidemiology and clinical characteristics of gastroesophageal reflux disease in the general population. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 54, n. 11, p. 2340–2347, 2009. DOI: 10.1007/s10620-009-0793-9.
- BLANCO, M.; COELLO, J.; ITURRIAGA, H.; MASPOCH, S.; POU, N. Influence of the procedure used to prepare the calibration sample set on the performance of near infrared spectroscopy in quantitative pharmaceutical analysis. *Analyst*, Cambridge, v. 126, n. 7, p. 1129–1134, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b102090k>.
- BLENKINSOPP, A. et al. Symptoms and clinical indications for use of OTC medicines. *Self-Care*, 2008.
- BRERETON, R. G. *Chemometrics: data analysis for the laboratory and chemical plant*. Chichester: Wiley, 2000.
- BRERETON, R. G. *Chemometrics: Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant*. Chichester: Wiley, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Enquadramento na Categoria de Venda de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2010. Regulamento Técnico sobre validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2010.

BRASIL. Resolução RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 25 jul. 2017. Seção 1, p. 87-89.

BRASIL. Resolução - ANVISA – RDC Nº 658, de 30 de março de 2022: Dispõe sobre as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos do Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, 2012.

BRO, R.; SMILDE, A. K. Principal component analysis. *Analytical Methods*, v. 6, n. 9, p. 2812-2831, 2003. DOI: 10.1039/B309471D.

BRUNS, R. E.; FAIGLE, J. W. *Chemometrics: data analysis for the laboratory and chemical plant*. New York: Wiley, 1985.

BHATTACHARYA, Proma et al. Fabrication of magnesium oxide nanoparticles by solvent alteration and their bactericidal applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019.

BURNS, M. J. Antacids and acid suppression. In: MARKEY, M. (ed.). *Gastrointestinal Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 1991.

CANN, M. C.; CONNELLY, M. E. Real-World Cases in Green Chemistry. American Chemical Society, 2000.

CHALUS, P. et al. Application of spectrophotometric techniques for pharmaceutical analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 94, n. 6, p. 1208-1215, 2005.

CHARDER, B. *Infrared spectroscopy: principles and applications*. New York: Wiley, 1995.

CHAVAN RB, et al. Near infra red spectroscopy: a tool for solid state characterization. *Drug Discov Today*. 2017

CHUI, S. H. et al. Qualidade de medições em química analítica. Estudo de caso: determinação de cádmio por espectrofotometria de absorção atômica com chama. *Química Nova*, v. 24, n. 3, p. 374-380, 2001.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). *Matriz de competências para a atuação clínica do farmacêutico*. Brasília: CFF, 2016.

CROUCH, S. *Fundamentos da Química Analítica*. 8. ed. São Paulo: Editora Thomson, 1992.

CURTIS J.; HOSSEIN Akhondi. Simethicone. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

CUSTODIO, R et al. O ajuste de funções matemáticas a dados experimentais. *Revista Química Nova*, v. 20, p. 219-225, 1997.

DA CUNHA, Pedro Henrique Pereira et al. Tutorial para aplicação didática de quimiometria em software gratuito—Parte II: Regressão por Mínimos Quadrados Parciais (PLS) em dados de infravermelho médio e próximo para determinação de teor de adulterantes e propriedades físico-químicas. *Revista Ifes Ciência*, 2024.

DENG, R. et al. Effect of antacid use on immune checkpoint inhibitors in advanced solid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Immunotherapy*, v. 46, n. 2, p. 43-55, 2023.

DE FARMÁCIA, Conselho Federal. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade. 1. ed. Brasília, 2016.

DE FARMÁCIA, Conselho Federal. Guia de prática clínica: sinais e sintomas do trato gastrointestinal. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2020.

DE FREITAS, É. L. et al. Perfil de utilização de antiácidos por usuários da farmácia universitária da UFMG, Belo Horizonte (MG). *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 18, n. 9/10, p. 36-40, 2006.

DE LIMA, K. et al. *Chemometrics: a university course using the r language*. Editora Atena, 2024.

DE LUCA, S. et al. Pharmacological evaluation of antacid combinations: efficacy and safety considerations. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 51, n. 3, p. 267-273, 1999. DOI: 10.1211/0022357991772845.

DOLLERY, C. (ed.). *Therapeutic Drugs*. 2. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.

DRUGBANK. Open data drug & drug target database - Drugbank. Hidróxido de Alumínio. Disponível em: <https://go.drugbank.com>. Acesso em: 28 nov. 2022.

ERIKSSON, L. et al. *Multi- and Megavariable Data Analysis: Principles and Applications*. Umeå: Umetrics Academy, 2006.

FERRÃO, M. F. Aplicações da espectroscopia de infravermelho por refletância total atenuada (ATR) na análise de materiais. São Paulo: Editora Científica, 2001.

FERREIRA, S. L. C. et al. Aplicação de técnicas quimiométricas em espectroscopia para quantificação de substâncias. *Química Nova*, v. 22, n. 5, p. 602-607, 1999.

FERREIRA, Marcia Miguel Castro. Quimiometria: conceitos, métodos e aplicações. Editora da UNICAMP, 2015.

FERREIRA, M. M. C.; SANTOS, W. N. L.; BRUNS, R. E. Quimiometria I: calibração multivariada. *Química Nova*, v. 42, n. 2, p. 144–158, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for industry: PAT — A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. Silver Spring, MD: FDA, 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71012/download>.

FUA, P. et al. Rapid detection of counterfeit drugs using spectroscopic methods. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 396, n. 1, p. 341-350, 2010.

FURO, H. O.; STRAUME, J. Self-medication and over-the-counter drug use in Norway: a population-based survey. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 55, n. 6, p. 399-406, 1999. DOI: 10.1007/s002280050584.

GANESH, V. et al. Retention behaviour of analytes in reversed-phase high-performance liquid chromatography—A review. *Biomedical Chromatography*, v. 37, n. 7, p. e5482, 2023.

GIL, E. S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Ed. AMGH, 2019.

GRANGEIRO JÚNIOR, S. et al. Validação da metodologia analítica de comprimido à base de nevirapina. *Controle de Contaminação*, São Paulo, n. 22, p. 44-52, 2008.

GRIFFITHS, P. R.; DE HASETH, J. A. *Fourier Transform Infrared Spectrometry*. 2. ed. New York: Wiley-Interscience, 2007.

HAMILTON, D.; HARDY, M. *Toxicological profile for toluene*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2004.

HARRIS, D. C. *Quantitative Chemical Analysis*. 6. ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2001.

HARGIS, Amy D.; WHITTALL, Linda B. Improvements in soft gelatin capsule sample preparation for USP-based simethicone FTIR analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2013.

HENDERSON, G. Clinical pharmacology of antacids: interactions and adverse effects. *Drug Safety*, v. 22, n. 3, p. 195–206, 2000. DOI: 10.2165/00002018-200022030-00004.

HIYAMA, Yukio. Pharmaceutical product quality control and good manufacturing practices. Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyujo Hokoku Bulletin of National Institute of Health Sciences, 2010.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. *Principles of Instrumental Analysis*. 6. ed. Belmont: Thomson Brooks/Cole, 2009.

INMETRO: Orientações sobre Validação de Métodos Analíticos. Inmetro. Rio de Janeiro, Julho 2018.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). *ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*. Geneva: ICH, 2005. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf. Acesso em: 22 maio 2025.

KAPPE, C. O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 43, n. 46, p. 6250–6284, 2004.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J.; MASTERS, S. B. *Farmacologia Básica e Clínica*. 14. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

KENNARD, R. W.; STONE, L. A. Computer aided design of experiments. *Technometrics*, v. 11, n. 1, p. 137-148, 1969.

KERTON, F. M. *Alternative solvents for green chemistry*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2009.

LEE, Rebekah; MCCARTHY, Lisa. Canadian “minor ailments” programs: unanswered questions. *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada*, v. 148, n. 6, p. 302-304, 2015.

MARTENS, H.; NÆS, T. *Multivariate Calibration*. Chichester: Wiley, 1989.

MARTINDALE: *The Complete Drug Reference*. 38th ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

MASSART, D. L. et al. *Chemometrics: a textbook*. Amsterdam: Elsevier Science, 1997.

MULLE, C. Métodos analíticos no controle de qualidade farmacêutico: vantagens e limitações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 45, n. 3, p. 123-130, 2009.

NAIL, Steven L.; WHITE, Joe L.; HEM, Stanley L. Comparison of IR spectroscopic analysis and X-ray diffraction of aluminum hydroxide gel. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1975.

NAGUIB, Ibrahim A.; ABDALLAH, Fatma F. Two Multivariate Calibration Models for Assay of Niacin in complex mixtures with its official impurities: A Pharmaceutical Application. *Journal of AOAC International*, 2020.

NAZ, A. et al. Green chemistry approach: method development and validation for identification and quantification of entecavir using FT-IR. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 7, n. 1, p. 1–8, 2021.

NEMITZ, M.C.; MALLMANN, L.; STEPPE, M. Evolução dos métodos quantitativos empregados para plantas medicinais ao longo das edições da Farmacopeia Brasileira. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 13, n. 1, p. 18-27, 2016.

OTTO, M. *Chemometrics: statistics and computer application in analytical chemistry*. 3. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2017.

ÖZDEMİR, N.; OZTURK, N. Applications of ATR-FTIR spectroscopy in pharmaceutical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 36, n. 3, p. 569-574, 2004. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.03.006.

PATEL, Gina et al. Effect of an antacid (aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone) or a proton pump inhibitor (omeprazole) on the pharmacokinetics of tebipenem pivoxil hydrobromide (TBP-PI-HBr) in healthy adult subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2023.

PAVIA, D. L. et al. *Introdução à espectroscopia*. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

PEGUERO, R. *Particle size measurement in pharmaceuticals*. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 360, n. 1-2, p. 1-7, 2008

PEREIRA, M. R.; SILVA, E. C.; MORAES, C. C. Avaliação da automedicação com antiácidos em uma população urbana. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, p. 1-8, 2016.

PEREIRA, P. F. et al. Validación de métodos analíticos: aspectos básicos y recomendaciones. *Revista Española de Quimioterapia*, v. 21, n. 6, p. 563-571, 2008.

POLLANEN, S. et al. Multivariate calibration techniques for spectroscopic analysis. *Journal of Chemometrics*, v. 19, n. 7-8, p. 418-427, 2005. DOI: 10.1002/cem.955.

REICH, G. *Infrared spectroscopy: fundamentals and applications*. Chichester: Wiley-VCH, 2005.

RICHER, J. E. Gastroesophageal reflux disease treatment: side effects and complications of fundoplication. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 1, n. 1, p. 59-68, 2003. DOI: 10.1016/S1542-3565(03)00010-7.

ROGGO, Y. et al. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 44, n. 3, p. 683-700, 2007. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.03.023.

SANCHES, A. B. *Formas farmacêuticas e comercialização de antiácidos no Brasil*. São Paulo: Editora Saúde, 2019.

SENA, M. M. et al. Aplicação da regressão por mínimos quadrados parciais (PLS) na quantificação de componentes em misturas. *Química Nova*, v. 27, n. 3, p. 405-410, 2004.

SENA, M. M. et al. Modelos quimiométricos para análise espectral: desenvolvimento e validação. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 325-330, 2007.

SILVA, R. A.; SOUZA, F. A.; ALMEIDA, J. L. M. Aplicação da espectroscopia na quantificação de hidróxido de alumínio e magnésio em antiácidos. *Química Nova*, v. 29, n. 8, p. 1651-1656, 2006

SILVA, Fabiana Ernestina Barcellos da et al. Determinação simultânea de sulfametoxazol e trimetoprima em formulações farmacêuticas por ATR-FTIR e DRIFTS empregando calibração multivariada. 2008. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria.

SILVA, Maria João Leal. Influência de fármacos modificadores e protetores da secreção gástrica. 2014. Tese de Doutorado.

SHABIR, G. A. Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis: Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the International Conference on Harmonization. *Journal of chromatography A*, v. 987, n. 1, p. 57-66, 2003.

SHELDON, R. A. E factors, green chemistry and catalysis: An odyssey. *Chemical Communications*, n. 23, p. 2399–2407, 2007.

SHELDON, R. A.; WOODLEY, J. M. Role of biocatalysis in sustainable chemistry. *Chemical Reviews*, v. 118, n. 2, p. 801–838, 2018.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; COPELAND, J. J. *Fundamentals of Analytical Chemistry*. 7. ed. Orlando: Saunders College Publishing, 2000.

SKOOG, D.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A; *Principles of instrumental analysis*, Orlando: Harcourt Brace & Company, 1998.

SMITH, B. C. *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*. Boca Raton: CRC Press, 1996.

SMITH, B. C. *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*. Boca Raton: CRC Press, 2011.

SMITH, B. C. *Infrared Spectral Interpretation: A Systematic Approach*. Boca Raton: CRC Press, 2011.

SOARES SOBRINHO, J. L. et al. Validação de metodologias analíticas no mercado farmacêutico: Caso paracetamol. *Controle de Contaminação*, São Paulo, n. 73, p. 35-41, maio. 2005.

SOUZA, G. B. de. Espectroscopia no Infravermelho: Fundamentos e Aplicações. *Revista de Química Analítica*, v. 1, n. 1, p. 1–10, 2012.

SONG, Yijie et al. Applications of Fourier transform infrared spectroscopy to pharmaceutical preparations. *Expert opinion on drug delivery*, 2020.

SWARTZ, M. E.; et al. Validation of chromatographic methods. *Pharmaceutical technology*, v. 22, n. 3, p. 104-120, 1998.

SWARBRICK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3. ed. New York: Informa Healthcare, 2008.

TAKAHASHI, H.; WADA, S. Spectrophotometric determination of aluminum and magnesium hydroxides. *Analytical Chemistry*, v. 62, n. 11, p. 1134-1138, 1990.

TABERSKY, Daniel et al. Recent regulatory trends in pharmaceutical manufacturing and their impact on the industry. *Chimia*, 2018.

THE MATHWORKS, INC. *MATLAB® version 7.10 (R2010a)*. Natick, MA: The MathWorks, Inc., 2010.

THOMAS, R. *Manual de química analítica*. 2. ed. São Paulo: Editora Ciência Moderna, 2005.

THOMAS, E. V. A Primer on Multivariate Calibration; *Anal. Chem.*;66, 1994.

THOMPSON, M; et al. Harmonized guidelines for the use of recovery information in analytical measurement. *Pure and applied chemistry*, v. 71, n. 2, p. 337-348, 1999.

TROST, B. M. The atom economy — A search for synthetic efficiency. *Science*, 254(5037), 1991, 1471–1477.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 47th ed.; United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2020.

VALENTINI, S.R.; SOMMER, W.A.; MATIOLI, G. Validação de métodos analíticos. *Arquivos do Mudi*, v. 11, n.2, p. 26-31, 2007

VASSALO P, GREEN N, COURTNEY E. Hypercalcemia secondary to excessive self-medication with antacids causing acute pancreatitis: a case report. *Croat Med J*. 2019

VESTERGAARD, Rebecca-Jo et al. Evaluation of optimized preprocessing and modeling algorithms for prediction of soil properties using vis-nir spectroscopy. *Sensors*, 2021.

YABRÉ M, Ferey L, Somé IT, Gaudin K. Greening Reversed-Phase Liquid Chromatography Methods Using Alternative Solvents for Pharmaceutical Analysis. *Molecules*. 2018

ZAMORA, F. et al. Chemometric methods applied to spectroscopic data: an overview. *Analytica Chimica Acta*, v. 348, n. 1, p. 23-34, 1997.

ZHANG, Y. et al. Application of spectroscopic techniques for the identification of counterfeit medicines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 47, n. 3, p. 676-681, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Guidelines for quality control of antacids*. Geneva, 2014.

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. DOI: 10.1016/S0169-7439(01)00155-1.