

Desenvolvimento e Validação Analítica de um Método Quimiométrico para a Determinação de Amoxicilina no Infravermelho Próximo

Maurício A. M. Silva¹ (PG), Marcus H. Ferreira^{1,2} (PG), Jez W. B. Braga³ (PQ) e Marcelo M. Sena^{1,4} (PQ)*, marcsen@ufmg.br

¹Mestrado em Ciências Moleculares, Universidade Estadual de Goiás, BR 153, Km 98, Anápolis /GO, 75001-970

²IQUEGO – Indústria Química do Estado de Goiás SA, Av. Anhanguera 9827, St. Ipiranga, Goiânia/GO, 74450-010

³Instituto de Química, UnB, Brasília/DF, 70910-900

⁴Departamento de Química, ICEx, UFMG, Av. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte/MG, 31270-901

Palavras Chave: validação analítica, sinal analítico líquido, calibração multivariada, PLS, NIR, amoxicilina.

Introdução

A amoxicilina (AMX) é um dos antibióticos mais consumidos no mundo e sua determinação em formulações farmacêuticas é tradicionalmente feita por titulação ou cromatografia. A determinação direta de AMX na presença de interferentes, tais como os excipientes da formulação, só é possível com o uso combinado de técnicas espectroscópicas e métodos de calibração multivariada. Este trabalho desenvolveu um método para a determinação de AMX baseado em espectroscopia NIR e PLS. Este método foi validado de modo a conciliar a regulação vigente, concebida em termos univariados, com a literatura recente que visa adequar a validação analítica especificamente à calibração multivariada. Para isto, é fundamental o conceito de sinal analítico líquido (NAS), definido como a parte do sinal analítico ortogonal ao sinal dos interferentes.

A formulação analisada (pó para suspensão oral) possui, além da AMX (a ser suspensa na razão de 50 mg/mL), mais 7 excipientes. Foram preparadas 132 amostras por suspensão em água, variando o teor de AMX de 80 a 135% (40,0 a 67,5 mg/mL), de acordo com um planejamento experimental com 2 fatores (AMX e excipientes). Foi usado um espectrofotômetro FOSS NIR Systems 4500, equipado com sonda de transflectância. Os espectros foram obtidos na faixa de 1100 a 2500 nm. As amostras foram separadas em 82 para o conjunto de calibração e 50 para o de validação usando o algoritmo de Kennard-Stone.

Resultados e Discussão

Seguindo metodologia descrita na literatura¹, foram identificados 2 *outliers* na calibração e 6 na validação. O melhor modelo PLS foi obtido usando correção de espalhamento multiplicativo (MSC) e 7 variáveis latentes. Foram avaliadas as figuras de mérito (FOM) mostradas na Tabela 1: exatidão (através dos erros médios de calibração e validação, RMSEP e RMSEC; e também pela comparação das previsões em 3 níveis de [AMX] pelos métodos proposto e oficial/HPLC, não apresentando diferenças significativas com 95% de confiança),

precisão (repetibilidade e precisão intermediária), linearidade, intervalo, sensibilidade (SEN), sensibilidade analítica (γ), limites de detecção (LD) e quantificação (LQ). O vetor **NAS** foi estimado para cada amostra e através de suas normas foi possível obter uma curva de calibração pseudo-univariada (Fig. 1), uma representação mais simples que apresenta resultados similares aos do modelo PLS. O inverso de γ indicou que o modelo foi capaz de discriminar uma diferença de 1,06% (0,53 mg/mL) no teor de AMX, considerando o ruído aleatório como única fonte de erro.

Tabela 1. FOM estimadas para o método proposto

FOM	Parâmetro	Valor (%)
Exatidão	RMSEC	2,3
	RMSEP	3,2
Precisão	DPR _{repetibilidade}	1,3
	DPR _{prec intermed}	1,5
Linearidade/ Ajuste	inclinação	0,974
	intercepto	2,42
	coef. corr. (r)	0,989
Intervalo (%)	80,0 a 130,0	
SEN (% ⁻¹)	1,8.10 ⁻⁴	
γ (%)	0,95	
LD (%)	3,6	
LQ (%)	10,8	

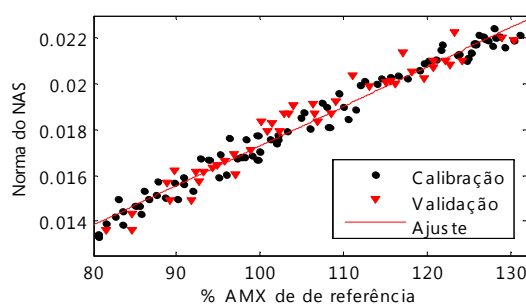


Figura 1. Curva de calibração pseudo-univariada.

Conclusões

O método proposto para a determinação de AMX é mais simples, rápido e de menor custo comparado ao método oficial (HPLC). A estratégia completa usada aqui para o seu desenvolvimento e validação é útil na proposição de novos métodos multivariados para o controle de qualidade de fármacos.

¹ Valderrama, P.; Braga, J.W.B e Poppi, R.J. *J. Agric. Food Chem.* 2007 56, 8331.