

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FARMANGUINHOS
ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS

VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO DE DISSOLUÇÃO DE
MICROGRÂNULOS GASTRORRESISTENTES DE LANSOPRAZOL

IVANETE DE ARAUJO CAMPOS

RIO DE JANEIRO
2017

IVANETE DE ARAUJO CAMPOS

**VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO DE DISSOLUÇÃO DE
MICROGRÂNULOS GASTRORRESISTENTES DE LANSOPRAZOL**

Trabalho de conclusão de curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Frances Guimarães

RIO DE JANEIRO
2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos / Farmanguinhos / FIOCRUZ – RJ

C198v Campos, Ivanete de Araujo

Validação de método analítico de dissolução de microgrânulos gastrorresistentes de Lansoprazol. / Ivanete de Araujo Campos. – Rio de Janeiro, 2017.

xii, 60 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Thiago Frances Guimarães

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2017.

Bibliografia: f. 59-60

1. Dissolução. 2. Microgrânulos de Ação Modificada. 3. Validação de Metodologia Analítica. 4. Lansoprazol. I. Título.

CDD 615.1

IVANETE DE ARAUJO CAMPOS

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr Thiago Frances Guimarães
Instituto de Tecnologias em Fármacos / FIOCRUZ

Prof. M. Sc. Rafael Cardoso Seiceira
Instituto de Tecnologias em Fármacos / FIOCRUZ

Prof. M. Sc. Thiago Bousquet Bandini
Instituto de Tecnologias em Fármacos / FIOCRUZ

RIO DE JANEIRO
2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela existência e por trazer momentos de felicidade, e por ter me fortalecido e confortado nos momentos de dificuldades.

Ao meu esposo, Marcos, pela parceria, incentivo e apoio.

A minha querida filha Júlia que apesar de tão nova compreende que às vezes preciso dedicar meu tempo aos meus projetos.

A meus amigos de trabalho Vânia Cristina Chaves, Angelo Maia e Andrea Azevedo que me apoiaram diretamente para realização deste trabalho.

Ao meu professor orientador, Thiago Frances Guimarães, pelo tempo dedicado e pela ajuda prestada para elaboração deste Trabalho de Conclusão de Curso.

A Indústria Farmacêutica Diffucap Chemobras por disponibilizar os equipamentos e a infraestrutura necessários para a realização deste trabalho.

RESUMO

No presente estudo foram avaliadas cápsulas de lansoprazol 30mg, conforme descrito na monografia oficial da USP 39. Por isso este trabalho visa demonstrar que a metodologia analítica descrita na USP para dissolução de cápsula de lansoprazol pode ser aplicada a microgrânulos de lansoprazol. Para a análise da especificidade do método de dissolução, foi preparado: solução branco, solução padrão, solução placebo, solução inerte e a solução do produto acabado no meio de dissolução gástrico e entérico. Para o teste de linearidade, foram preparadas 5 concentrações diferentes, nas seguintes concentrações: 25%, 50%, 100%, 110% e 120% (meio gástrico), e nas concentrações de 25%, 50%, 100%, 110% e 140% (meio entérico), obtendo-se duas curvas de calibração, uma gástrica e outra entérica respectivamente. A exatidão do método foi verificada no meio de dissolução gástrico e entérico, a partir de 9 determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 concentrações, baixa, média e alta. O teste de precisão foi feito para garantir a repetibilidade, a partir do produto acabado. A precisão intermediária foi feita da mesma forma que a repetibilidade, porém por dois analistas e dois dias diferentes. A validação do método de dissolução foi finalizada em novembro de 2016.

Conclui-se que a metodologia analítica para dissolução de lansoprazol 30 mg em cápsulas, descrita na USP 39 poderá ser utilizada no controle de qualidade do produto, pois as especificações atenderam para o teste de dissolução, os microgrânulos mostraram-se gastrorresistentes e os resultados foram satisfatórios para a especificidade, linearidade, exatidão e precisão.

Palavra-chave: Dissolução, microgrânulos de ação modificada, Validação de metodologia analítica, Lansoprazol.

ABSTRACT

In the present study, 30mg capsules of lansoprazole active have been evaluated, which is described in the official monograph of USP 39. Therefore, this work aims to demonstrate that an analytical methodology described in the USP for dissolution of lansoprazole capsule is specific, linear, exact and precision. For an analysis of the dissolution method specification of lansoprazole 30 mg capsule, white solution, standard solution, placebo solution, inert solution and finished product solution were prepared in the gastric and enteric dissolution medium. For the linearity test, 5 different concentrations were prepared in the following concentrations: 25%, 50%, 100%, 110% and 120% (gastric medium), and at concentrations of 25%, 50%, 100%, 110% and 140% (enteric medium), obtaining two calibration curves, one gastric and one enteric, respectively. The accuracy of the method was verified in the gastric and enteric dissolution medium, starting from 9 determinations, contemplating the linear interval of the method, that is, 3 concentrations, low, medium and high. The precision test was done to ensure repeatability from the finished product. The intermediate precision was done in the same way as the repeatability, but by two analysts and two different days. The validation of the dissolution method was finalized in November 2016.

It was concluded that the analytical methodology for the dissolution of lansoprazole 30 mg in capsules described in USP 39 could be used to control product quality, since the specifications attended for the dissolution test, the microgranules showed to be gastroresistant and the results were satisfactory for specificity, linearity, accuracy and precision.

Key words: Dissolution, modified action microgranules, Validation of analytical methodology, Lansoprazole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de ação dos inibidores de bomba de próton	14
Figura 2: Estrutura Química do Lansoprazol.....	15
Figura 3: Pellets preparados a partir de núcleos inertes	16
Figura 4: Espectro de varredura do Metanol – Meio gástrico.....	37
Figura 5: Espectro de varredura da solução HCl 0,1 N.	37
Figura 6: Espectro de varredura do Placebo - Meio gástrico.....	38
Figura 7: Espectro de varredura do Inerte - Meio gástrico	38
Figura 8: Espectro de varredura do Padrão de Referência - Meio gástrico.....	39
Figura 9: Espectro de varredura do Produto - Meio gástrico	39
Figura 10: Espectro de varredura do Metanol - Meio entérico.....	40
Figura 11: Espectro de varredura da solução Tampão pH 6,8.....	40
Figura 12: Espectro de varredura do Placebo – Meio entérico.....	41
Figura 13: Espectro de varredura do Inerte – Meio entérico.	41
Figura 14: Espectro de varredura do Padrão de Referência - Meio entérico	42
Figura 15: Espectro de varredura do Produto - Meio entérico.....	43
Figura 16: Curva de Linearidade – Etapa gástrica.	44
Figura 17: Gráfico de resíduos - Etapa gástrica.	46
Figura 18: Curva de Linearidade – Etapa entérica.	47
Figura 19: Gráfico de resíduos – Etapa entérica	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Limites percentuais do teor do analito que devem estar contidos no intervalo de linearidade para alguns métodos analíticos (BRASIL, 2003).	20
Tabela 2: Descrição dos equipamentos utilizados.....	24
Tabela 3: Descrição dos reagentes e materiais utilizados.....	24
Tabela 4: Resumo do preparo dos padrões gástrico e entérico para o teste de filtro de seringa	25
Tabela 5: Critérios de aceitação para a etapa gástrica.....	28
Tabela 6: Critério de aceitação para a etapa entérica	28
Tabela 7: Resumo do preparo do teste de Especificidade (meio gástrico).....	29
Tabela 8: Resumo do preparo do teste de Especificidade (meio Entérico).	30
Tabela 9: Resumo do preparo do teste de Linearidade (meio gástrico).	31
Tabela 10: Resumo do preparo do teste de Linearidade (meio entérico).....	31
Tabela 11: Preparo da solução Padrão 1 e 2 de Referência de Lansoprazol para ensaio de Exatidão (meio gástrico).....	32
Tabela 12: Preparo da solução Padrão 1 e 2 de Referência de Lansoprazol para ensaio de Exatidão (Meio entérico).	32
Tabela 13: Resumo do preparo do teste de Exatidão (meio gástrico).....	33
Tabela 14: Resumo do preparo do teste de Exatidão (meio entérico).....	33
Tabela 15: Resumo do preparo dos padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio gástrico- 28/10/2016).....	34
Tabela 16: Resumo do preparo dos padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio entérico - 28/10/2016).....	34
Tabela 17: Resumo do preparo das amostras no teste de precisão, sob condições de repetibilidade (28/10/2016).	34
Tabela 18: Resumo do preparo dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 02 (meio gástrico - 29/10/2016).....	35
Tabela 19: Resumo do preparo dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 02 (meio entérico - 29/10/2016).	35
Tabela 20: Resumo do preparo das amostras no teste de precisão, sob condições de precisão intermediária – analista 02 (meio entérico - 29/10/2016).	35
Tabela 21: Resumo das leituras do teste de filtro (meio gástrico)	36
Tabela 22: Resumo das leituras do teste de filtro (meio entérico).....	36

Tabela 23: Resultado final do teste de especificidade.....	43
Tabela 24: Resultado final do teste de linearidade – Meio gástrico.....	44
Tabela 25: Resultado da curva de linearidade (meio Gástrico).....	45
Tabela 26: Resultado da estatística de regressão de linearidade (meio gástrico)....	45
Tabela 27: Resultado de Resíduos de linearidade (meio gástrico).....	46
Tabela 28: Resultado final do teste de linearidade – Meio entérico.....	47
Tabela 29: Resultado da curva do meio entérico.....	48
Tabela 30: Resultado da Estatística de regressão do meio entérico.....	48
Tabela 31: Resultado de Resíduos do meio entérico.....	49
Tabela 32: Resultado do Padrão de Referência para ensaio de Exatidão (meio gástrico).....	50
Tabela 33: Resultado das Amostras para ensaio de Exatidão (meio gástrico).....	51
Tabela 34: Resultado do Padrão de Referência 1 e 2 para ensaio de Exatidão (meio entérico).....	52
Tabela 35: Resultado das Amostras para ensaio de Exatidão (meio entérico).....	53
Tabela 36: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio gástrico- 28/10/2016).....	54
Tabela 37: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio entérico - 28/10/2016).....	54
Tabela 38: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de repetibilidade (meio gástrico - 28/10/2016).....	55
Tabela 39: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de repetibilidade (meio entérico - 28/10/2016).	55
Tabela 40: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 2 (meio gástrico- 29/10/2016).....	56
Tabela 41: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 2 (meio entérico- 29/10/2016).	56
Tabela 42: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de precisão intermediária (meio gástrico - 29/10/2016).....	57
Tabela 43: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de precisão intermediária (meio entérico - 29/10/2016).....	57
Tabela 44: Resumo dos resultados Final do teste de precisão intermediária.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS - ABSORVÂNCIA

AM - AMOSTRA

ANOVA – ANÁLISE DE VARIÂNCIA

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

CMD – CONCENTRAÇÃO MÉDIA DETERMINADA

CV – COEFICIENTE DE VARIÂNCIA

DIL - DILUIÇÃO

DP – DESVIO PADRÃO

DPR – DESVIO PADRÃO RELATIVO

DRGE – DOENÇA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO

EQ - EQUAÇÃO

RDC – RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA

RPM – ROTAÇÕES POR MINUTO

PD – PADRÃO

Q - QUANTIDADE

USP – FARMACOPÉIA DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

UV – ULTRAVIOLETA

Λ – COMPRIMENTO DE ONDA

$\Lambda_{MÁX}$ – COMPRIMENTO DE ONDA MÁXIMO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1 Lansoprazol.....	14
2.2 Microgrânulos (Pellets).....	15
2.3 Dissolução.....	16
2.4 Método Espectrofotométrico – UV/Visível	17
2.5 Validação	18
2.5.1 Especificidade.....	19
2.5.2 Linearidade	19
2.5.3 Intervalo.....	19
2.5.4 Precisão.....	20
2.5.5 Limite de Detecção	21
2.5.6 Limite de Quantificação	21
2.5.7 Exatidão.....	21
2.5.8 Robustez.....	21
3. JUSTIFICATIVA	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 Geral.....	23
4.2 Específicos	23
5. MATERIAIS E MÉTODOS	24
5.1 Materiais, Reagentes e Equipamentos	24
5.2 MÉTODOS.....	25
5.2.1 Teste de Filtro de Seringa.....	25
5.2.2 Teste de Dissolução de Cápsula de Lansoprazol	25
5.3 Validação da metodologia.....	29
5.3.1 Especificidade.....	29
5.3.2 Linearidade / Intervalo.	30
5.3.3 Exatidão.....	32
5.3.4 Precisão / Precisão Intermediária	33

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
6.1 - Teste do Filtro de Seringa	36
6.2- <i>Especificidade</i>	37
6.3 - <i>Linearidade / Intervalo</i>	43
6.4 - <i>Exatidão</i>	50
6.5 - <i>Precisão / Precisão intermediária</i>	54
7. CONCLUSÃO	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1. INTRODUÇÃO

Entre as diferentes possibilidades da administração oral de drogas farmacêuticas o uso de microgrânulos tem recebido muita atenção devido as suas vantagens, com eficiente absorção e distribuição no trato intestinal e decréscimo de irritação localizada (ANDREAZZA *et al*, 2011).

O revestimento que pode controlar a liberação do fármaco reduz a frequência de administração, diminui a flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco, reduz os efeitos colaterais, aumenta adesão do paciente ao tratamento, além de reduzir os custos do tratamento (LACHMAN *et al*, 2001).

A preparação de microgrânulos de lansoprazol impede a degradação do ativo pelo ácido clorídrico no lúmen gástrico em função do revestimento gastrorresistente aplicado (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

Após o desenvolvimento de um medicamento vem à necessidade de um rigoroso controle de qualidade e acompanhamento (BRASIL, 2010a).

A validação de metodologia analítica tem como objetivo demonstrar que um método é adequado para a determinação de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. Há guias e legislações que são usadas como diretrizes a serem seguidas no processo de validação (BRASIL, 2003).

A ANVISA recomenda a utilização dos métodos analíticos descritos na Farmacopeia Brasileira, contudo aceita a adoção de farmacopeias estrangeiras. As metodologias analíticas descritas em compêndios oficiais são consideradas validadas, porém é necessário demonstrar que são adequadas nas condições do laboratório (BRASIL, 2009).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

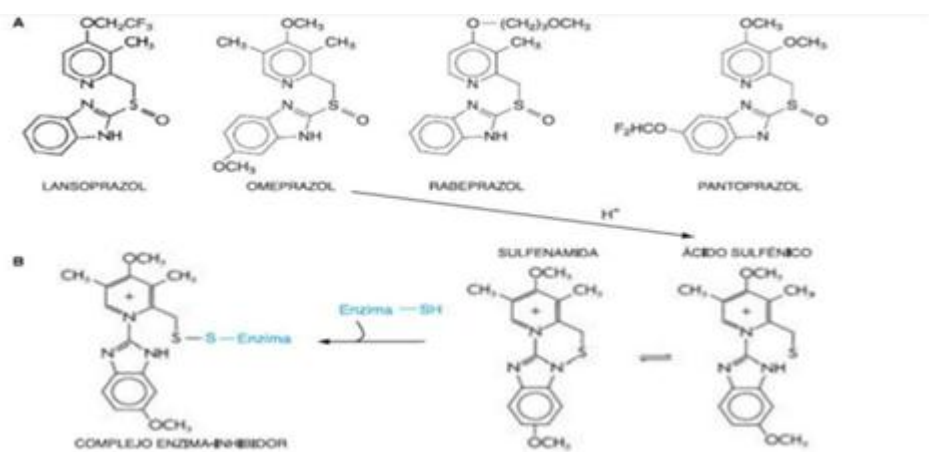
2.1 Lansoprazol

Lansoprazol quimicamente conhecido como 1H-Benzimidazol, 2-[[[3-metil-4-(2-2-Trifluoretoxi)-2-piridinil]metil]ulfinila], cuja estrutura química é mostrada na Figura 2, possui massa molecular de 369,36g/mol, fórmula molecular: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ e funde a cerca de 166 ° C (USP 2016).

O lansoprazol, que é um dos inibidores de bomba de próton, é um forte agente antissecretor indicado para o tratamento de doenças ácido-pépticas, que são distúrbios nos quais o ácido gástrico e a pepsina constituem fatores patogênicos. É um benzimidazol substituído, com caráter de base fraca, que cruza a membrana da célula parietal como pró-fármaco, entrando em seus canalículos, onde o pH é bastante ácido. Neste pH ocorre a protonação do nitrogênio piridínico que resulta na formação da sulfenamida tetracíclica, forma ativa do fármaco. A forma sulfenamida liga-se então à resíduos extracitoplasmáticos de cisteína na subunidade alfa de $H^+ / K^+ -ATPase$, inibindo sua atividade (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005).

O Lansoprazol é um pró-fármaco que é ativado em ambiente ácido, sua reação é análoga ao Omeprazol conforme na figura 1 abaixo:

Figura 1: Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de próton.

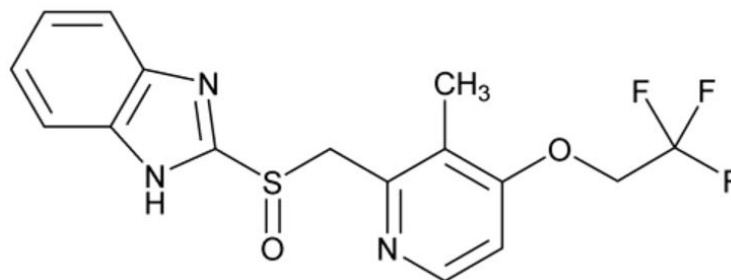


Fonte: Tratado de Medicina Interna , 22ª ed, 2005.

O Lansoprazol, assim como os outros inibidores de bomba de próton, é metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP2C19) (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005).

É um medicamento indicado para promover a cicatrização e alívio da esofagite e do refluxo gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva. Para tratamento de pacientes portadores de Síndrome de Zollinger-Ellison (hiperacidez do estômago causado pela presença do gastrinoma, que é um tumor produtor de gastrina) e úlcera de Barrett (troca da camada interna que recobre o esôfago por outro tipo podendo aparecer úlceras). Além disso, todos os inibidores de bomba de prótons são aprovados para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecções por *H. pylori* (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005).

Figura 2: Estrutura química do lansoprazol



Fonte: USP 39 NF 34, 2016.

2.2 Microgrânulos (*Pellets*)

O conceito da múltipla dosagem foi inicialmente introduzido antes de 1950. Esta forma farmacêutica pode ser definida como dosagem oral que consiste de múltiplas unidades, com características desejadas. A microgranulação transforma pó fino do ativo e do excipiente em pequenos grânulos, com tamanho normalmente entre 0,5 – 1,5mm, também conhecidos como *pellets*, grânulos esféricos ou esferóides (KUMAR *et al*, 2011)

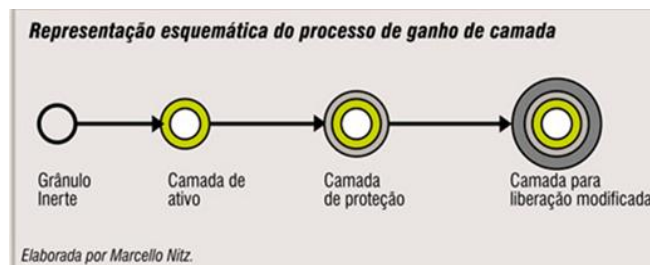
O uso de *pellets* como administração oral de drogas farmacêuticas tem recebido muita atenção devido as suas vantagens, com eficiente absorção e distribuição no trato intestinal, decréscimo de irritação localizada, redução da frequência de administração, diminuição da flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco, redução dos efeitos colaterais, aumentando assim, adesão do paciente

ao tratamento. Contudo há desvantagens como: impossibilidade de interrupção do efeito terapêutico imediato em caso de intoxicação ou intolerância e risco de acumulação do fármaco com velocidade de eliminação lenta (distúrbio renal) (LACHMAN *et al*, 2001).

O revestimento modifica a liberação do fármaco (ANDREAZZA *et al*, 2011).

Normalmente grânulos de liberação controlada são preparados primeiro a partir do revestimento de núcleos inertes (Figura 3) com uma solução atomizada ou uma suspensão contendo o agente ativo da droga, e então com substâncias que podem controlar o processo de dissolução (ANDREAZZA *et al*, 2011).

Figura 3: Pellets preparados a partir de núcleos inertes



Fonte: <https://www.quimica.com.br>

O segundo método consiste da preparação de *pellets* contendo a substância ativa, que são revestidas com uma dispersão polimérica em uma única fase de filme. Podem também receber outro revestimento com fase porosa para controle da dissolução (ANDREAZZA *et al*, 2011).

O revestimento dos microgrânulos com dispersões orgânicas ou aquosas são procedimentos comuns, porém a toxicidade relacionada ao meio ambiente e o tempo de processo faz com que o uso da dispersão aquosa para esta finalidade seja mais comumente utilizado (ANDREAZZA *et al*, 2011).

2.3 Dissolução

Dissolução pode ser definida como um teste físico, de natureza destrutiva pelo qual um fármaco é liberado da sua forma farmacêutica e se torna livre para ser absorvido pelo organismo (MARCOLONGO, 2003).

Testes de dissolução *in vitro* são importantes, e contribuem para controlar a qualidade em diferentes fases do ciclo de vida dos medicamentos (MARCOLONGO, 2003).

Nas primeiras etapas do desenvolvimento, a dissolução é um instrumento útil para identificar variáveis críticas na formulação, como no caso de liberação controlada de fármacos (MARCOLONGO, 2003).

A dissolução também é importante para verificar a estabilidade de um fármaco na formulação, pois as características da dissolução do medicamento devem ser constantes durante toda validade do produto (MARCOLONGO, 2003).

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas, e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal (MARCOLONGO, 2003).

Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo*.

Com o crescimento tecnológico envolvendo liberação de fármaco, os testes de dissolução têm ganhado visibilidade e fazem parte das monografias de todas as formas farmacêuticas sólidas.

2.4 Método Espectrofotométrico – UV/Visível

É uma das técnicas analíticas mais empregadas, em função de robustez e do custo relativamente baixo (ROCHA; TEIXEIRA, 2004).

A espectrofotometria é fundamentada na lei de Lambert-Beer (eq.1), que é a base matemática para medidas de absorção de radiação por amostras no estado sólido, líquido ou gasoso nas regiões ultravioleta, visível e infravermelho do espectro eletromagnético. Para medidas de absorção de radiação em determinado comprimento de onda, tem-se:

$$A = \log (I_0 / I) = \epsilon bc, \quad (\text{eq. 1})$$

Sendo A a absorvância, I_0 a intensidade da radiação monocromática que incide na amostra e I a intensidade da radiação que emerge da amostra. A absorvidade molar ϵ é uma grandeza característica da espécie absorvente, cuja magnitude depende do comprimento de onda incidente, o termo c é a concentração da espécie absorvente e b , a distância percorrida pelo feixe através da amostra (ROCHA; TEIXEIRA, 2004).

A lei de Lambert-Beer nem sempre é válida. Os desvios encontrados são classificados em desvios por limitação da lei, desvios químicos e desvios causados pela instrumentação (HOLLER *et al*, 2009).

Os desvios por limitação da lei são ocasionados pelas interações do analito com o solvente e demais solutos, variando assim a concentração. O ϵ é função do índice de refração e o índice de refração sofre grandes variações em soluções muito concentradas alterando-o. Os desvios acontecem em concentrações maiores que 0,01 mol/L (HOLLER *et al*, 2009).

Os desvios químicos ocorrem por reações não completas em que a espécie absorvente é o reagente ou produtos em reações de complexação, equilíbrio ácido-base e formação de dímeros (HOLLER *et al*, 2009).

Os desvios causados pela instrumentação ocorrem porque a Lei de Lambert-Beer é aplicável para luz monocromática. Filtros por abrangerem faixas largas de comprimento de onda apresentam desvios negativos facilmente. Outro fator que deve ser considerado é a luz espalhada internamente no aparelho por qualquer superfície refletora. Como parte dessa luz terá λ diferente do $\lambda_{\text{máx}}$, o desvio é sempre negativo. Cubetas sujas e não uniformes também podem afetar os resultados (HOLLER *et al*, 2009).

2.5 Validação

A validação de metodologia analítica tem como guia a RE n° 899, de 29 de maio de 2003, e tem o objetivo de demonstrar que um método é adequado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos (BRASIL, 2003).

No Brasil e em diversos países, a validação documentada da metodologia analítica é exigida pelos órgãos regulatórios às indústrias farmacêuticas nos processos de registro de medicamentos. Existem legislações e guias estabelecidos por estes órgãos regulatórios que servem para direcionar procedimentos e métodos adotados no processo de validação. De acordo com a RDC n° 37, de 06 de julho de 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) preconiza a utilização das monografias descritas na Farmacopeia Brasileira, código oficial farmacêutico do país, como referência no controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos

e, na ausência de monografia oficial inscrita neste compêndio, admite a adoção de farmacopeias estrangeiras, últimas edições (BRASIL, 2009).

Conforme a RE nº 899, de 29 de maio de 2003, as metodologias analíticas compendiais são consideradas validadas, no entanto, é necessária a aplicabilidade do método à formulação de cada empresa e a demonstração de que não há nada no produto que interfira no desempenho do método. Sendo assim, deve-se realizar uma adequação farmacopeica, verificando-se a adequabilidade nas condições operacionais do laboratório, realizando testes como especificidade, linearidade, intervalo, precisão e exatidão, não sendo necessário testar todos os parâmetros normalmente usados numa validação analítica (BRASIL, 2010b).

2.5.1 Especificidade

É a capacidade do método em detectar o analito de interesse na presença de outros componentes da matriz, tais como impurezas e produtos de degradação. O método é considerado específico quando o resultado do teste não é afetado por outros componentes (BRASIL, 2003).

2.5.2 Linearidade

É a capacidade do método de gerar resultados linearmente proporcionais à concentração do analito na amostra, enquadrados em faixa analítica especificada. Esse parâmetro pode ser demonstrado pelo coeficiente de correlação do gráfico analítico que não deve ser diferente de 1, observando-se que a inclinação da reta seja diferente de zero. Assim, é necessário obter coeficiente de correlação estatisticamente igual a 1 e coeficiente angular diferente de zero (BRASIL, 2003).

2.5.3 Intervalo

O intervalo especificado é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Normalmente é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida do método conforme mostra a Tabela 1 (BRASIL, 2003).

Tabela 1: Limites percentuais do teor do analito que devem estar contidos no intervalo de linearidade para alguns métodos analíticos (BRASIL, 2003).

Ensaio	Alcance
Determinação quantitativa do analito em matérias-primas ou em formas farmacêuticas	De 80% a 120% da concentração teórica do teste
Determinação de impurezas	Do nível de impureza esperado até 120% do limite máximo especificado. Quando apresentarem importância toxicológica ou efeitos farmacológicos inesperados, os limites de quantificação e detecção devem ser adequados às quantidades de impurezas a serem controladas.
Uniformidade de conteúdo	De 70% a 130% da concentração teórica do teste
Ensaio de dissolução	De $\pm 20\%$ sobre o valor especificado para o intervalo. Caso a especificação para a dissolução envolva mais que um tempo, o alcance do método deve incluir $- 20\%$ sobre o menor valor e $+20\%$ sobre o maior valor.

2.5.4 Precisão

É a capacidade do método em obter resultados próximos entre várias medidas avaliadas na mesma amostra. A repetibilidade (precisão intracorridas) avalia a proximidade entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação, enquanto que a precisão intermediária (precisão intercorridas) avalia a proximidade entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em diferentes dias, com analista e / ou equipamentos diferentes. A precisão de um método analítico pode ser expressa como: Desvio Padrão Relativo (DPR) ou Coeficiente de Variação (CV) de uma série de medidas, não se admitindo valores superiores a 5% para o DPR (BRASIL, 2003).

A fórmula é representada por:

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100 \quad (\text{eq. 2})$$

Sendo DP o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada.

2.5.5 Limite de Detecção

É a menor concentração em que o analito presente em uma amostra pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado. Existem diferentes critérios para a definição do Limite de Detecção (LD). Nos métodos analíticos utiliza-se a relação sinal/ruído de 3:1 (BRASIL, 2003).

2.5.6 Limite de Quantificação

É a menor concentração em que o analito presente em uma amostra pode ser quantificado com precisão e exatidão. É calculado utilizando a relação sinal/ruído de 10:1 (BRASIL, 2003).

2.5.7 Exatidão

A exatidão de um método analítico é a concordância entre o valor real do analito na amostra e dos resultados obtidos pelo método em estudo (BRASIL, 2003).

2.5.8 Robustez

É a medida da capacidade do método de resistir a pequenas e determinadas variações, indicando sua confiança durante o uso normal (BRASIL, 2003).

3. JUSTIFICATIVA

A metodologia oficial descrita é considerada validada, mas precisa ser adequada às condições de formulação e equipamentos disponíveis do laboratório. Para essa confirmar a adequação do método, um estudo de validação parcial deve ser conduzido (BRASIL, 2010b).

No presente estudo serão avaliadas cápsulas de 30mg do ativo de lansoprazol, através do teste de dissolução que está descrito na monografia oficial da Farmacopeia Americana 39ª Edição - *United States Pharmacopeia* (USP, 2016).

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Validar o teste de dissolução de cápsula de ação modificada de microgrânulos de lansoprazol de 30 mg, verificando se a liberação do fármaco atende às especificações da Farmacopeia Americana 39 (USP, 2016).

4.2 Específicos

- Realizar a validação parcial da metodologia analítica seguindo o disposto na legislação da ANVISA (BRASIL, 2010b).
- Verificar a adequação do método farmacopeico para a análise de microgrânulos gastrorresistentes.
- Verificar se o método proposto atende aos ditames da legislação brasileira.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Materiais, Reagentes E Equipamentos.

Todos os equipamentos, instrumentos e vidrarias utilizados estão qualificados e/ou calibrados e aprovados para uso. Segue abaixo na Tabela 2 a descrição de todos os equipamentos utilizados.

Tabela 2: Descrição dos equipamentos utilizados.

Descrição	Fabricante / Modelo /Série
Balança Analítica	Shimadzu / AUW220D / D450012770
Balança Semi Analítica	Adventurer/ OHAUS
Ultrassom	Unique / Ultra cleaner / 101308/28101446
Placa de Agitação	IKA / CMAG HS7
Dissolutor	Eletrolab/ ETC 11L
Espectrofotômetro UV/Visível	Shimadzu / UV1800 UV-VIS / A114546

Todos os reagentes foram utilizados dentro do prazo de validade. Os reagentes utilizados estão descritos abaixo na Tabela 3.

Tabela 3: Descrição dos reagentes e materiais utilizados.

Nome do reagente	Data de validade	Lote	Fabricante
Ácido Clorídrico 37%	05/03/2019	A00194	Quimex
Fosfato de Sódio Monobásico Anidro	21/07/2019	190709	Synth
Lauril Sulfato de Sódio	31/05/2020	K46705660	Merck
Hidróxido de Sódio	06/2018	160613	Scharlau
Metanol	01/11/2017	BCBM2014V	Sigma Aldrich
Padrão de Referência – Lansoprazol (Teor 99,7 %)	Lote corrente	IOM356	USP
Cápsula Vazia	22/08/2020	160227	Capsugel Brasil Imp e Dist.
Filtro de Seringa 0,45 µm regenerada	03/2019	A10086480	Whatman
Lansoprazol Pellets 8,5% (Teor 102,59 %)	11/2018	160132	Sob sigilo

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Teste do Filtro de Seringa

Os filtros de seringa utilizados não devem absorver o fármaco, nem liberar partículas para a solução (PEZOA, 1990).

A filtração do meio de dissolução é importante tanto para remoção de partículas não dissolvidas da substância, quanto dos excipientes insolúveis que compõe a forma farmacêutica e que podem atrapalhar o processo de análise (SKOUG *et al.*, 1997)

Normalmente filtros de seringa descartáveis com porosidade entre 0,2 e 10 µm compatíveis com o meio de dissolução são testados (SKOUG *et al.*, 1997).

Por isso foi preparado padrões gástrico e entérico e ambos foram filtrados em filtro de seringa 0,45 µm regenerada. Foram feitas duas alíquotas de filtração de cada padrão (SKOUG *et al.*, 1997).

Cada padrão sem filtrar foi lido cinco vezes e as alíquotas filtradas foram lidas três vezes. Abaixo a Tabela 4 mostra um resumo do preparo dos padrões.

Tabela 4: Resumo do preparo dos padrões gástrico e entérico para o teste de filtro de seringa.

Amostra	Massa de Lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota (mL)	Diluição (mL)	Concentração (mg/mL)
Padrão (Gástrico)	24,1	25	1	200	0,0048
Padrão (Entérico)	23,1	20	2	100	0,0230

5.2.2 Teste de Dissolução de Cápsula de Lansoprazol

- Meio de Dissolução – Gástrico (solução de HCl 0,1 N):

Transferir 8,3 mL de ácido clorídrico para um balão volumétrico de 1000 mL contendo 500 mL de água purificada, avolumar com o mesmo solvente (USP, 2016).

- Meio de Dissolução – Entérico (Tampão concentrado):

Pesar e transferir 65,4 g de fosfato de sódio monobásico anidro, 28,2 g de hidróxido de sódio e 12 g de lauril sulfato de sódio para um bécher de 4L contendo 3L de água purificada. Dissolver o conteúdo com o auxílio de agitador magnético e completar o volume para 4L (USP, 2016).

- Preparo da solução Branco com pH 6,8:

Preparar uma mistura do ácido clorídrico 0,1 N (correspondente a fase gástrica) e de solução tampão concentrado na proporção 19:17 (ácido: tampão). Verificar o pH e se necessário, acertar o valor para pH 6,8 utilizando ácido fosfórico ou solução de hidróxido de sódio (USP, 2016).

- Solução padrão (Meio Gástrico):

Pesar e transferir o equivalente a 24 mg do padrão de Lansoprazol para balão volumétrico âmbar de 25 mL, avolumar com metanol.

Transferir uma alíquota de 1 mL para balão volumétrico âmbar de 200mL e completar ao volume com solução de ácido clorídrico 0,1N (USP, 2016).

A concentração do padrão gástrico em mg/mL está expressa abaixo na eq. 3.

$$Pd \text{ Gástrico (mg/mL)} = \left(\frac{\text{Peso pd}}{25 \times 200} \right) \times \left(\frac{\text{Teor do pd}}{100} \right) \quad (\text{eq. 3})$$

- Solução padrão (Meio Entérico):

Pesar e transferir o equivalente a 23mg do padrão de Lansoprazol para balão volumétrico âmbar de 20 mL, avolumar com metanol.

Transferir uma alíquota de 2 mL para balão volumétrico âmbar de 100mL e completar ao volume com solução branco pH 6,8 (USP, 2016).

A concentração do padrão entérico em mg/mL está expressa abaixo na eq. 4.

$$Pd \text{ Entérico (mg/mL)} = \left(\frac{\text{Peso pd} \times 2}{20 \times 100} \right) \times \left(\frac{\text{Teor do pd}}{100} \right) \quad (\text{eq. 4})$$

- Teste de Dissolução:

As cápsulas de lansoprazol 30 mg foram submetidas ao ensaio de dissolução, seguindo o método da USP 39. Para execução do método utilizou-se método nº 2 (pás), operado em uma velocidade de rotação de 75 rpm, o meio de dissolução constitui-se da seguinte maneira: 500 mL de HCl 0,1 N no intervalo de tempo de 1 hora. Após ter sido retirados alíquotas 25 mL de cada cuba de dissolução, foram adicionados 425 mL de tampão concentrado (pH final 6,8), e então o equipamento funcionou por um intervalo de tempo de mais 1 hora, totalizando 2 horas de

dissolução, ambos os meios de dissolução pré-aquecido a 37° C. As amostras foram analisadas utilizando espectrofotômetro UV/Vis em 306 nm para a etapa gástrica e 286 e 650 nm para a etapa entérica (USP, 2016).

As quantidades dissolvidas em (%) na etapa gástrica e entérica estão descritas nas equações 5 e 6 abaixo.

Etapa gástrica:

$$\% \text{ Dissolvido } 1^{\text{a}} \text{ hora} = \frac{Aa \times Mp \times Pp \times 1 \times 500}{Ap \times 25 \times 200 \times 30} \times 100 \quad (\text{eq. 5})$$

Sendo: $Aa = \text{Absorvância da solução amostra}$

$Ap = \text{Absorvância média da solução padrão no meio gástrico}$

$Mp = \text{Massa do padrão no meio gástrico em mg}$

$Pp = \text{Teor do padrão expressa em valor decimal}$

Etapa entérica:

$$\% \text{ Dissolvido } 2^{\text{a}} \text{ hora} = \frac{Aa \times Mp \times Pp \times 2 \times 900 \times 20}{Ap \times 20 \times 100 \times 12 \times 30} \times 100 \quad (\text{eq. 6})$$

Sendo: $Aa = \text{Absorvância da solução amostra}$

$Ap = \text{Absorvância média da solução padrão no meio entérico}$

$Mp = \text{Massa do padrão no meio entérico em mg}$

$Pp = \text{Teor do padrão expressa em valor decimal}$

- Especificação:

O percentual de dissolução deve ser de $Q \leq 10 \%$ em 1 hora (etapa gástrica).

O percentual de dissolução deve ser de $Q \geq 80 \%$ em 2 horas (etapa entérica).

Nas tabelas 5 e 6 estão descritos os critérios de aceitação para três estágios na etapa gástrica e entérica, respectivamente (USP, 2016).

Tabela 5: Critérios de aceitação para a etapa gástrica.

Estágio	Quantidade Testada	Critério de aceitação
A1	6 (A1)	$Q \leq 10\%$ (Individualmente)
A2	12 (A1 + A2)	Média: $Q \leq 10\%$ Nenhuma unidade: $Q\% > 25\%$
A3	24 (A1 + A2 + A3)	Média: $Q \leq 10\%$ Nenhuma unidade: $Q\% > 25\%$

Tabela 6: Critério de aceitação para a etapa entérica

Estágio	Quantidade Testada	Critério de aceitação
E1	6 (E1)	$Q \geq 80\% + 5\%$ (85%) (Individualmente)
E2	12 (E1 + E2)	Média: $Q \geq 80\%$ Nenhuma unidade: $Q\% - 15\%$ (65%)
E3	24 (E1 + E2 + E3)	Média: $Q \geq 80\%$ Nenhuma unidade: $Q\% - 15\%$ (65%)

Se após estes três estágios ou etapas gástrica ou entérica, o produto não satisfizer os critérios de aceitação em algum dos dois casos, o produto será reprovado (USP, 2016).

- Adequação de padrões

Para o teste de dissolução são preparados dois padrões, Padrão 1 e Padrão 2. São feitas 5 leituras do primeiro padrão e 3 leituras para o segundo padrão. Os cálculos da dissolução são feitos baseados somente na média das leituras do primeiro padrão. Para que os padrões estejam adequados para uso eles devem diferir em $\pm 2\%$ (98% a 102%), essa é uma prática comum nas indústrias farmacêuticas. O cálculo de adequação dos padrões está descrito na eq.7 (BRASIL, 2010a).

$$\text{Adequação do Pd (\%)} = \frac{Mp2 \times Ap1}{Mp1 \times Ap2} \times 100 \quad (\text{eq. 7})$$

Sendo: $Mp1 = \text{Massa do padrão 1 (mg)}$

$Mp2 = \text{Massa do padrão 2 (mg)}$

$Ap1 = \text{Média das absorvâncias do padrão 1}$

$Ap2 = \text{Média das absorvâncias do padrão 2}$

5.3. Validação da metodologia.

5.3.1 Especificidade

Preparo das soluções

Para a análise da especificidade do método de dissolução de cápsula de lansoprazol 30 mg foi preparado: Ativo (MP) / amostra (produto), inerte, placebo e padrão de referência na condição normal de análise, seguindo os mesmos critérios da amostra de dissolução, com massas e diluições conforme descrito nas Tabelas 7 e 8.

Foi realizada uma varredura de 200 a 700 nm para a parte entérica e varredura de 200 a 500 nm para a parte gástrica para os itens descritos nas tabelas 7 e 8.

Solução Branco: Metanol e meio de dissolução gástrico e entérico.

Tabela 7: Resumo do preparo do teste de Especificidade (Meio gástrico)

Amostra	Massa de lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota da 1ª diluição (mL)	Diluição final (mL)	Conc.de Lansoprazol (mg/mL)
Padrão	24,1	25	1	200	0,0048
Amostra	Massa do Pellets de Lansoprazol	Diluição (mL)	Alíquota da 1ª diluição (mL)	Diluição final (mL)	Conc de Lansoprazol (mg/mL)
Produto	370,5	-	-	500	0,0646
Amostra	Massa de lansoprazol (mg)	Massa do placebo (mg)	Massa de Inerte (mg)	Massa (mg)	Volume Final (mL)
<i>Inerte</i>	-	-	17,3	-	500
<i>Placebo + Inerte</i>	-	323,1	17,3	-	500

Tabela 8: Resumo do preparo do teste de Especificidade (Meio Entérico).

Amostra	Massa de lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota da 1ª diluição (mL)	Diluição final (mL)	Conc.de Lansoprazol (mg/mL)
Padrão	23,4	20	2	100	0,0234
Amostra	Massa do Pellets de Lansoprazol	Diluição (mL)	Alíquota da 1ª diluição (mL)	Diluição final (mL)	Conc de Lansoprazol (mg/mL)
Produto	380,6	900	6	10	0,0221
Amostra	Massa de lansoprazol (mg)	Massa do placebo (mg)	Massa de Inerte (mg)	Massa (mg)	Volume Final (mL)
Inerte	-	-	17,8	-	900
Placebo + Inerte	-	323,2	18,0	-	900

A RE nº 899 não estabelece valor de referência para este parâmetro. O critério de aceitação foi determinado a partir do conceito de especificidade, que é a capacidade do método de distinguir um composto em presença de possíveis interferentes. O método é considerado específico/seletivo quando os espectros de absorção mostrar que nenhum componente do branco, matéria prima, cápsula e inerte absorvem no mesmo comprimento de onda do ativo que possam interferir na sua quantificação.

5.3.2 Linearidade / Intervalo.

Preparo da solução padrão (Meio Gástrico (Q ≤ 10%)):

Proceder conforme o preparo da solução padrão descrito no método, pesando-se 24,00 mg do padrão de lansoprazol para um balão volumétrico de 25 mL, homogeneizar e avolumar com metanol, transferir 1 ml para balão volumétrico de 200mL e avolumar com meio de dissolução gástrico e homogeneizar.

Preparo das amostras (Meio Gástrico (Q ≤ 10%)):

Proceder de acordo com o preparo da solução padrão descrita acima. Preparar cinco soluções e a partir delas realizar 15 leituras no espectrofotômetro de UV/Vis, três de cada concentração de 25%, 50%, 100%, 110% e 120%, obtendo-se uma curva de calibração, conforme indicado na Tabela 9.

Tabela 9: Resumo do preparo do teste de Linearidade (meio gástrico).

Concentração %	Massa de Pellets de Lansoprazol (mg)	Volume da diluição (mL)	Alíquota de diluição (mL)	Volume de diluição final (mL)	Conc.de lansoprazol (mg/mL)
25	70,96	25	1	200	0,0012
50	141,6	25	1	200	0,0025
100	282,7	25	1	200	0,0049
110	310,5	25	1	200	0,0054
120	338,5	25	1	200	0,0059

$$AM \text{ (mg/mL)} = \frac{\left(\frac{\text{massa em pellets x declarado}}{352,94}\right) \times (\text{teor do ativo}/100)}{\text{vol de alíquota dil} \times \text{vol de dil final}} \quad (\text{eq. 8})$$

Preparo da solução padrão (Meio Entérico (Q ≥ 80%)):

Proceder conforme o preparo da solução padrão descrito no método, pesando-se 23,00 mg do padrão de lansoprazol para um balão volumétrico de 20 mL, homogeneizar e avolumar com metanol, transferir 2 ml para balão volumétrico de 100mL e avolumar com meio de dissolução entérico e homogeneizar (USP, 2016).

Preparo das amostras (Meio Entérico (Q ≥ 80%)):

Proceder de acordo com o preparo da solução padrão descrita na página anterior. Preparar 5 soluções e a partir delas realizar 15 leituras, três de cada concentração de 25%, 50%, 100%, 110% e 140%, obtendo-se uma curva de calibração, conforme indicado na Tabela 10.

Tabela 10: Resumo do preparo do teste de Linearidade (meio entérico).

Concentração %	Massa de Pellets de Lansoprazol (mg)	Volume da diluição (mL)	Alíquota de diluição (mL)	Volume de diluição final (mL)	Conc.de lansoprazol (mg/mL)
25	67,99	20	2	100	0,0059
50	135,4	20	2	100	0,0118
100	266,6	20	2	100	0,0232
110	294,6	20	2	100	0,0257
140	387,2	20	2	100	0,0338

O cálculo de amostra dissolvida em mg/mL este descrita na **eq. 9**.

$$Am \left(\frac{\text{mg}}{\text{mL}}\right) = \frac{\left(\frac{\text{massa em pellets x declarado}}{352,94}\right) \times (\text{alíquota de dil}) \times (\text{teor do ativo} \frac{100}{100})}{\text{vol de dil} \times \text{vol de dil final}} \quad (\text{eq. 9})$$

De acordo com a RE nº 899, o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deverá ser 0,99. A análise dos resíduos não deverá apresentar tendências.

5.3.3 Exatidão

Preparo das soluções

A exatidão do método foi verificada a partir de 9 determinações para cada meio de dissolução, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 concentrações, baixa, média e alta, com 3 réplicas cada.

Estabeleceu-se após o intervalo linear, nas concentrações baixa (25%), média (100%) e alta (120%) para o meio gástrico e para o meio entérico o último ponto de alta é de 140%. Sendo expresso pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente, conforme descrito nas Tabelas 13 (meio gástrico) e 14 (meio entérico).

As soluções padrão gástrico e entérico foram preparadas de acordo com o descrito no item 5.3.2.

As Tabelas 11 e 12 mostram as massas pesadas e as diluições realizadas no preparo dos padrões gástricos e entéricos, respectivamente.

Tabela 11 Preparo da solução Padrão 1 e 2 de Referência de Lansoprazol para ensaio de Exatidão (meio gástrico).

Amostra	Massa de Lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota (mL)	Diluição (mL)	Concentração (mg/mL)
Padrão 1	24,1	25	1	200	0,0048
Padrão 2	24,1	25	1	200	0,0048

Tabela 12: Preparo da solução Padrão 1 e 2 de Referência de Lansoprazol para ensaio de Exatidão (meio entérico).

Amostra	Massa de Lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota (mL)	Diluição (mL)	Concentração (mg/mL)
Padrão1	23,00	20	2	100	0,023
Padrão 2	23,00	20	2	100	0,023

Tabela 13: Resumo do preparo do teste de Exatidão (meio gástrico).

Massas do Ativo/placebo – Exatidão (meio gástrico)				
Amostras Concentrações (%)	Massas de pellets de lansoprazol (mg)	Massas de pellets de inerte (mg)	Volumes de diluição (mL)	Concentrações de lansoprazol (mg/mL)
25	7,09	17,2	500	0,00124
	7,08			0,00123
	7,05			0,00123
100	28,23	17,1	500	0,00492
	28,25			0,00493
	28,22			0,00492
120	33,88	17,4	500	0,00591
	33,86			0,00591
	33,87			0,00591

$$AM \text{ (mg/mL)} = \frac{\text{Abs do ativo na am}}{\text{Abs do ativo no pd}} \times \text{conc Pd do ativo} \quad (\text{eq. 10})$$

Tabela 14: Resumo do preparo do teste de Exatidão (meio entérico).

Massas do Ativo/placebo – Exatidão (meio entérico)					
Amostras Concentrações (%)	Massas de pellets de lansoprazol (mg)	Volume de diluição (mL)	Alíquota da diluição (mL)	Diluição (mL)	Concentrações Teórica de lansoprazol (mg/mL)
25 %	88,36	900	12	20	0,00514
	88,98				0,00517
	88,90				0,00517
100 %	352,98	900	12	20	0,02052
	352,56				0,02050
	352,14				0,02047
140 %	495,11	900	12	20	0,02878
	495,00				0,02878
	495,23				0,02879

A RE nº 899 não determina uma faixa para o critério de aceitação, portanto definiu-se que o método será exato se os resultados cumprirem a faixa de aceitação de 95% a 105%.

5.3.4 Precisão / precisão intermediária.

Será determinada pela análise da amostra de no mínimo 6 determinações a 100% da concentração teórica do teste.

O teste de precisão será avaliado para garantir a repetibilidade, a partir do produto acabado. A precisão intermediária deverá ser avaliada preparando-se da mesma forma que a repetibilidade, porém por analistas e dias diferentes.

- **Precisão (Repetibilidade)**

As soluções padrão gástrico e entérico foram preparadas de acordo com o descrito no item 5.3.2.

As tabelas 15 e 16 mostram as massas pesadas e as diluições realizadas no preparo dos padrões gástricos e entéricos, respectivamente.

Tabela 15: Resumo do preparo dos padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio gástrico- 28/10/2016).

Amostra	Massa de Lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota (mL)	Diluição (mL)	Concentração (mg/mL)
Padrão 1	24,30	25	1	200	0,0048
Padrão 2	24,27	25	1	200	0,0048

Tabela 16: Resumo do preparo dos padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio entérico - 28/10/2016).

Amostra	Massa de Lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota (mL)	Diluição (mL)	Concentração (mg/mL)
Padrão 1	23,50	20	2	100	0,023
Padrão 2	23,50	20	2	100	0,023

A tabela 17 descreve o preparo das amostras para o teste de repetibilidade.

Tabela 17: Resumo do preparo das amostras no teste de precisão, sob condições de repetibilidade (28/10/2016).

Amostra	Massa da cápsula preenchida de Pellets de Lansoprazol (mg)	Diluição meio gástrico (mL)	Diluição meio entérico (mL)	Alíquota meio entérico (mL)	Diluição meio entérico (mL)
Cuba 1	444,4	500	900	12	20
Cuba 2	444,5	500	900	12	20
Cuba 3	442,7	500	900	12	20
Cuba 4	445,0	500	900	12	20
Cuba 5	442,0	500	900	12	20
Cuba 6	449,3	500	900	12	20

Os resultados devem apresentar-se dentro da faixa estipulada para o método analítico e o DPR% dos resultados não deve ser maior que 5,0% e o percentual

médio de dissolução deve ser: Para a etapa Gástrica $Q \leq 10\%$ em 60 minutos de análise e para a etapa Entérica $Q \geq 80\%$ em 120 minutos.

- **Precisão intercorrida (Intermediária)**

Determinar a concordância entre os resultados, obtidos em dias diferentes com analistas diferentes, em um mesmo equipamento.

A análise de repetibilidade será usada para compor os testes da precisão Intermediária Analista 1, portanto será feito somente o Analista 2.

As tabelas 18 e 19 mostram as massas pesadas e as diluições realizadas no preparo dos padrões gástricos e entéricos, respectivamente.

A tabela 20 descreve o preparo das amostras para o teste de precisão intermediária.

Tabela 18: Resumo do preparo dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 02 (meio gástrico - 29/10/2016).

Amostra	Massa de Lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota (mL)	Diluição (mL)	Concentração (mg/mL)
Padrão 1	24,30	25	1	200	0,0048
Padrão 2	24,27	25	1	200	0,0048

Tabela 19: Resumo do preparo dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 02 (meio entérico - 29/10/2016).

Amostra	Massa de Lansoprazol (mg)	Diluição (mL)	Alíquota (mL)	Diluição (mL)	Concentração (mg/mL)
Padrão 1	23,50	20	2	100	0,023
Padrão 2	23,50	20	2	100	0,023

Tabela 20: Resumo do preparo das amostras no teste de precisão, sob condições de precisão intermediária – analista 02 (meio entérico - 29/10/2016).

Amostra	Massa da cápsula preenchida de Pellets de Lansoprazol (mg)	Diluição meio gástrico (mL)	Diluição meio entérico (mL)	Alíquota meio entérico (mL)	Diluição meio entérico (mL)
Cuba 1	442,2	500	900	12	20
Cuba 2	446,8	500	900	12	20
Cuba 3	446,6	500	900	12	20
Cuba 4	441,8	500	900	12	20
Cuba 5	449,0	500	900	12	20
Cuba 6	443,5	500	900	12	20

Os resultados devem apresentar-se dentro da faixa estipulada para o método analítico e o DPR% dos resultados da comparação dos dois analistas, em dias diferentes, não deve ser maior que 5,0%. Para a etapa Gástrica $Q \leq 10\%$ em 60 minutos de análise e para a etapa Entérica $Q \geq 80\%$ em 120 minutos.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Teste do Filtro de Seringa

As Tabelas 21 e 22 mostram os resultados dos testes do filtro de seringa para o meio gástrico e para o meio entérico, respectivamente.

Tabela 21: Resumo das Leituras do teste de filtro (meio gástrico).

Abs do Padrão Sem Filtração		Abs do Padrão (1ª Alíquota Filtrada)		Abs do Padrão (2ª Alíquota Filtrada)	
Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)
1	0,1154	1	0,1145	1	0,1151
2	0,1153	2	0,1147	2	0,1149
3	0,1147	3	0,1149	3	0,1151
4	0,1153	-	-	-	-
5	0,1159	-	-	-	-
Média =	0,11532	Média =	0,1147	Média =	0,1150
DPR % =	0,36	DPR % =	0,17	DPR % =	0,10
Média de todas as leituras =		0,1151		DPR% de todas as leituras = 0,34	

Tabela 22: Resumo das Leituras do teste de filtro (meio entérico).

Abs do Padrão Sem Filtração		Abs do Padrão (1ª Alíquota Filtrada)		Abs do Padrão (2ª Alíquota Filtrada)	
Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)
1	0,8585	1	0,8568	1	0,8574
2	0,8589	2	0,8576	2	0,8585
3	0,8555	3	0,8563	3	0,8583
4	0,8595	-	-	-	-
5	0,8555	-	-	-	-
Média =	0,8576	Média =	0,8569	Média =	0,8581
DPR % =	0,23	DPR % =	0,08	DPR % =	0,07
Média de todas as leituras =		0,8575		DPR% de todas as leituras = 0,16	

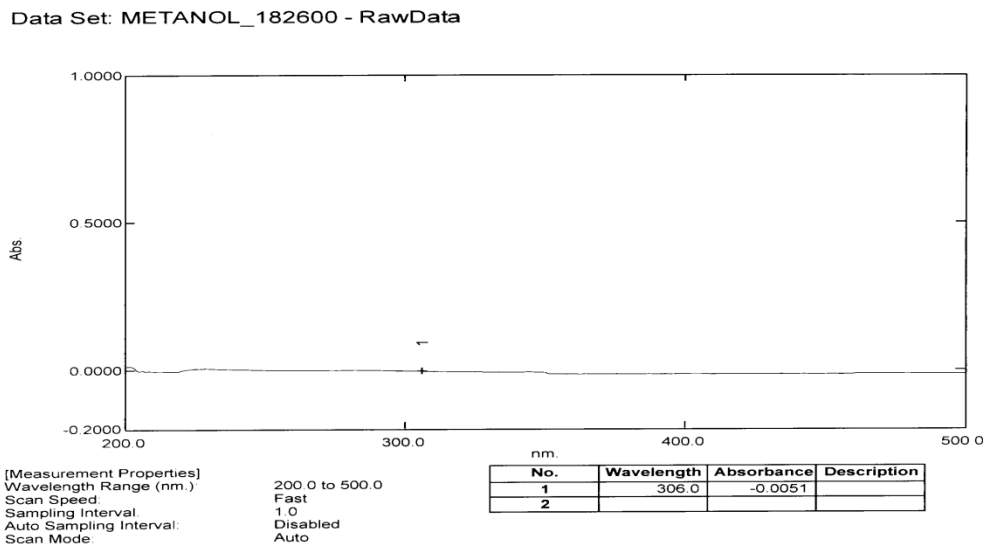
Os resultados para os testes de filtros foram satisfatórios com DPR de 0,34 % para o padrão no meio gástrico e DPR de 0,16% para o padrão no meio entérico, podendo ser usado para filtração das amostras nos dois meios de dissolução.

6.2–Especificidade

Os espectros de varredura das amostras utilizadas para a especificidade estão representados pelas Figuras 4 a 9 (etapa gástrica), e figuras 10 a 15 (etapa entérica).

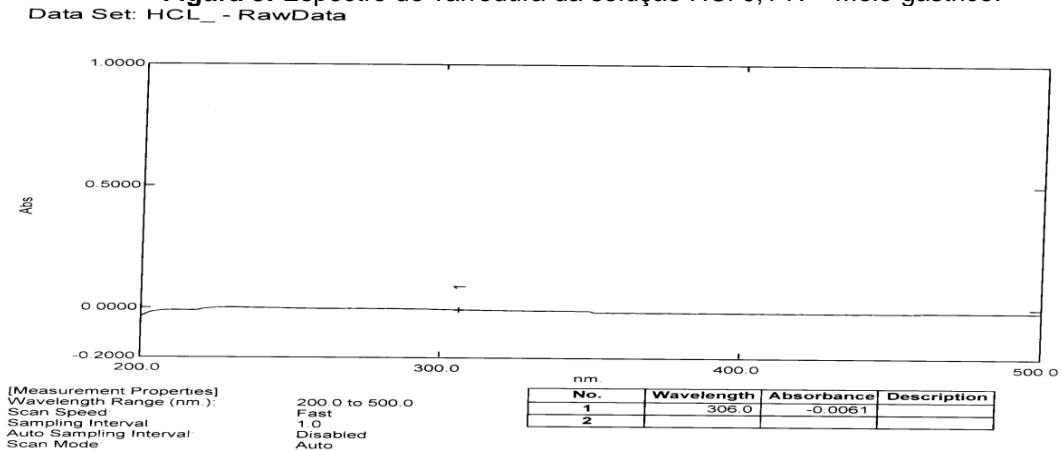
Etapa Gástrica:

Figura 4: Espectro de varredura do Metanol – Meio gástrico.



O metanol é um reagente utilizado para diluição do padrão gástrico, por isso foi feita uma varredura e foi verificado, conforme Figura 4, que não há absorção desse reagente na faixa de absorção máxima 306 nm, assegurando o uso desse reagente no preparo do padrão.

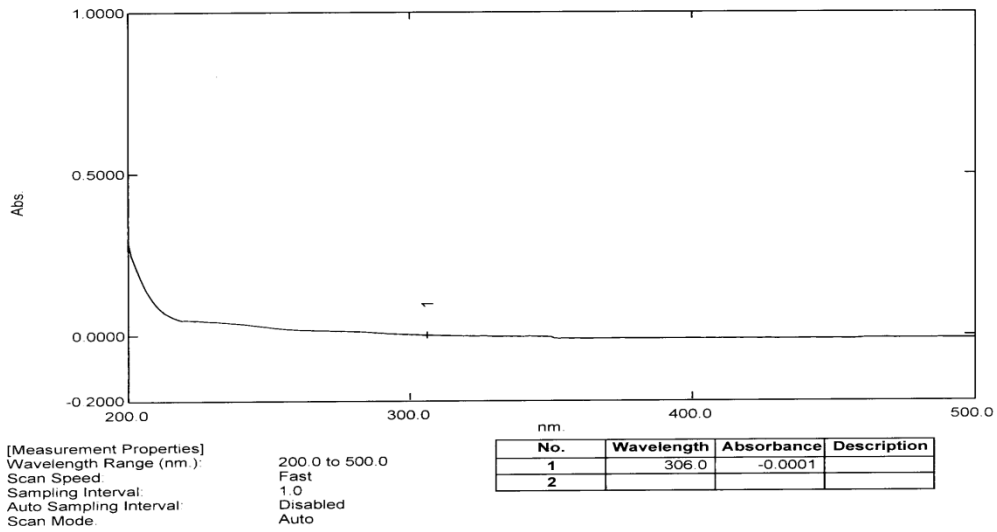
Figura 5: Espectro de varredura da solução HCl 0,1 N – Meio gástrico.



O meio de dissolução na etapa gástrica é o HCl 0,1 N por isso foi feita uma varredura e conforme Figura 5, foi verificado que não há absorção do meio gástrico na faixa de absorção máxima (306 nm), garantindo que o meio de dissolução não interfere na análise.

Figura 6: Espectro de varredura do Placebo – Meio gástrico.

Data Set: PLACEBO_183321 - RawData



Foi feito uma varredura do placebo, e conforme Figura 6 não foi observada absorção máxima em 306 nm.

Figura 7: Espectro de varredura do Inerte- Meio gástrico

Data Set: INERTE_183444 - RawData

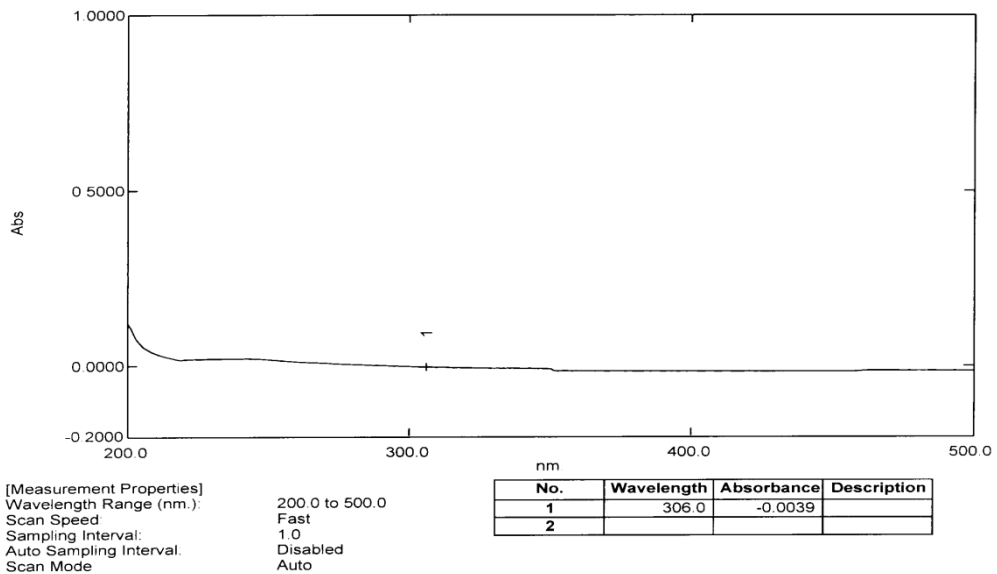
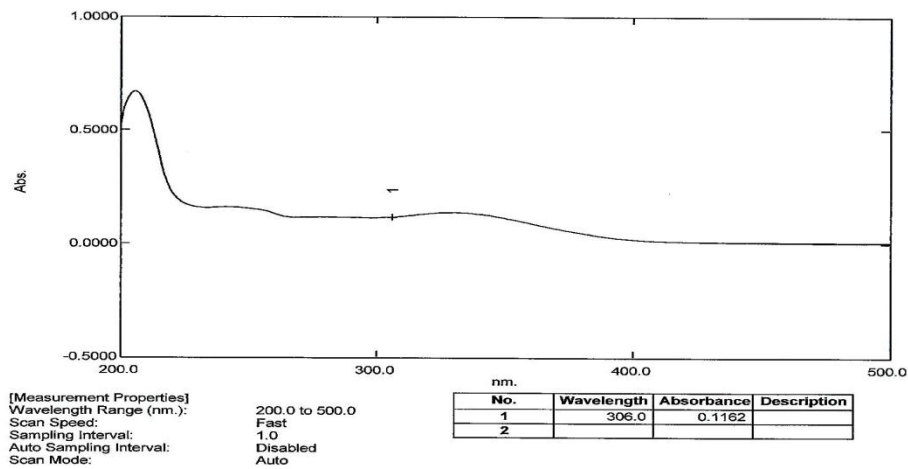
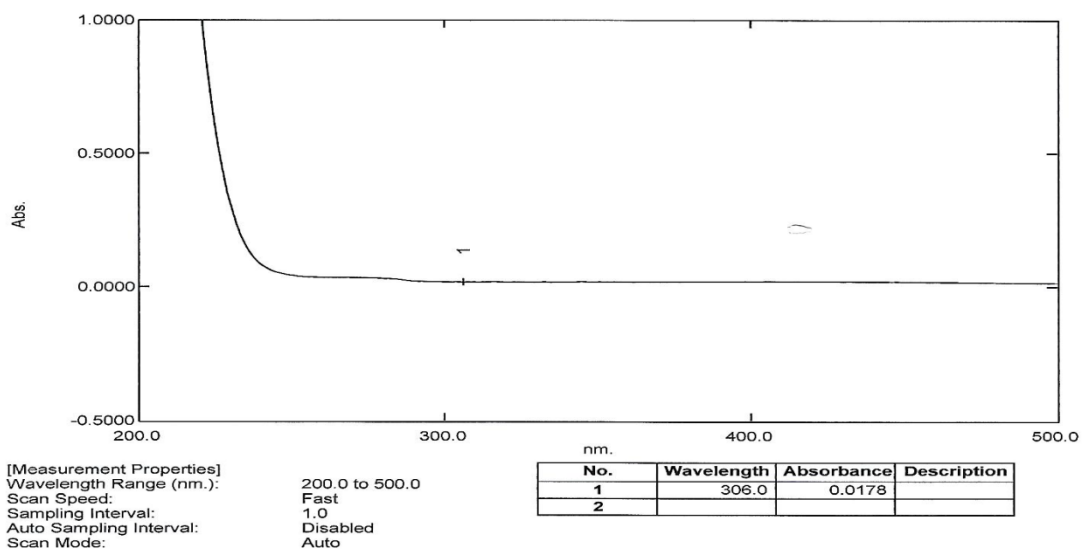


Figura 8: Espectro de varredura do Padrão de Referência - Meio gástrico.
Data Set: PADRÃO -200 A 500 nm_154150 - RawData



A Figura 8 mostra o espectro de varredura do padrão gástrico e o quanto esta solução absorve no comprimento de onda de 306 nm.

Figura 9: Espectro de varredura do Produto - Meio gástrico.
Data Set: PRODUTO_170916 - RawData



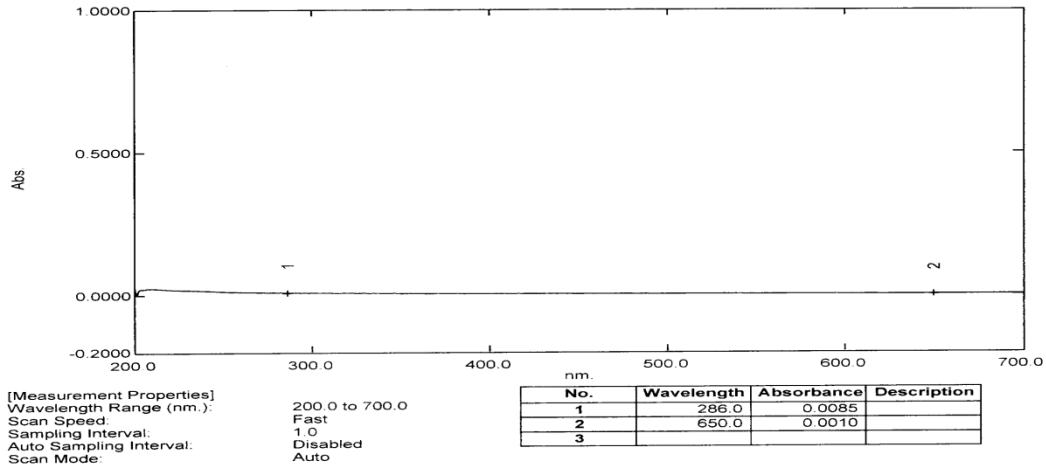
Os resultados dos espectros do metanol (Figura 4), meio de dissolução (Figura 5) e dos excipientes (Figuras 6 e 7), mostraram que não interferem na quantificação do ativo na etapa gástrica, pois não apresentaram absorção em 306 nm. Como a dissolução do produto é gastrorresistente (Figura 9), a absorção na região de 306

nm ocorreu, porém o valor de absorvância foi pequeno comparado ao padrão (Figura 8).

Etapa entérica:

Figura 10: Espectro de varredura do Metanol – Meio entérico.

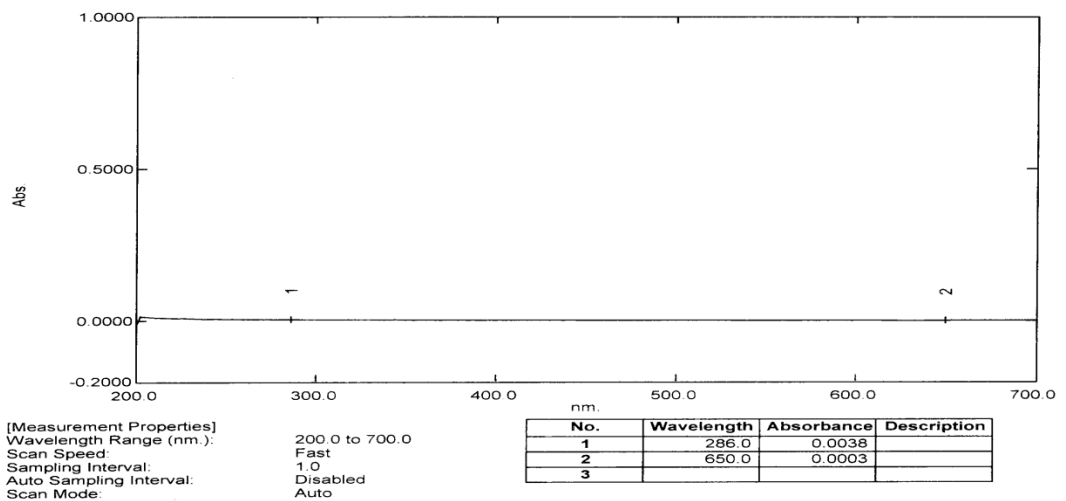
Data Set: METANOL-200 A 700 nm_185347 - RawData



O metanol é um reagente utilizado para diluição do padrão entérico, por isso foi feita uma varredura (Figura 10), e foi verificado que há absorção desse reagente na faixa de absorção máxima 286 nm e 650 nm, porém esse valor é pequeno se comparado ao padrão, assegurando o uso desse reagente na análise.

Figura11: Espectro de varredura da Solução Tampão pH 6,8 - Meio entérico

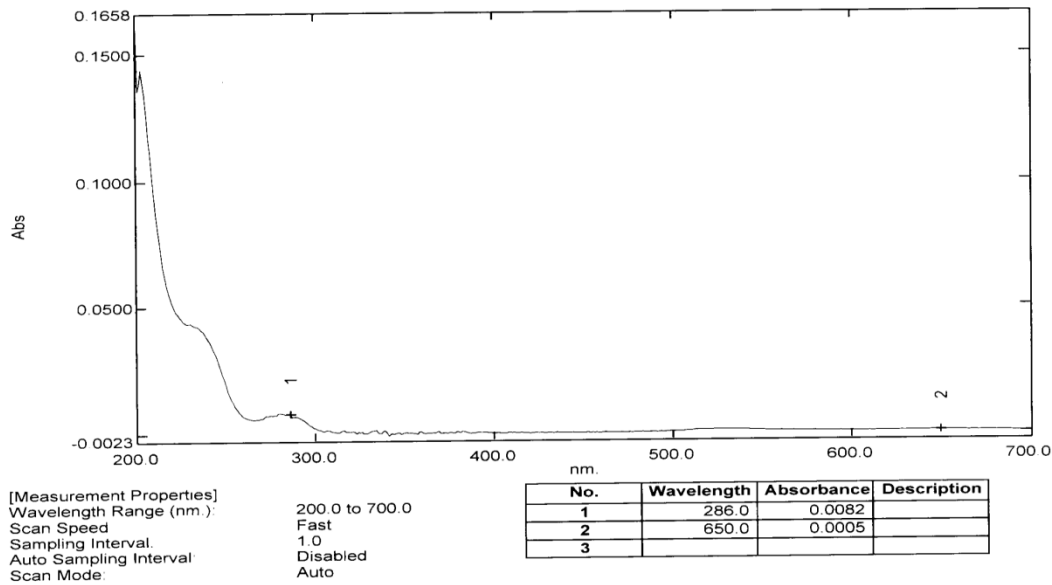
Data Set: MEIO DE DISS TAMPÃO PH 6,8-200 A 700 nm_185655 - RawData



O meio de dissolução na etapa entérica é o Tampão pH 6,8, por isso foi feita uma varredura (Figura 11) foi verificado que há absorção do meio entérico na faixa de absorção máxima 286 nm e 650 nm, porém os valores são pequenos se comparado ao padrão, garantindo que o meio de dissolução não interfira na análise.

Figura 12: Espectro de varredura do Placebo – Meio entérico.

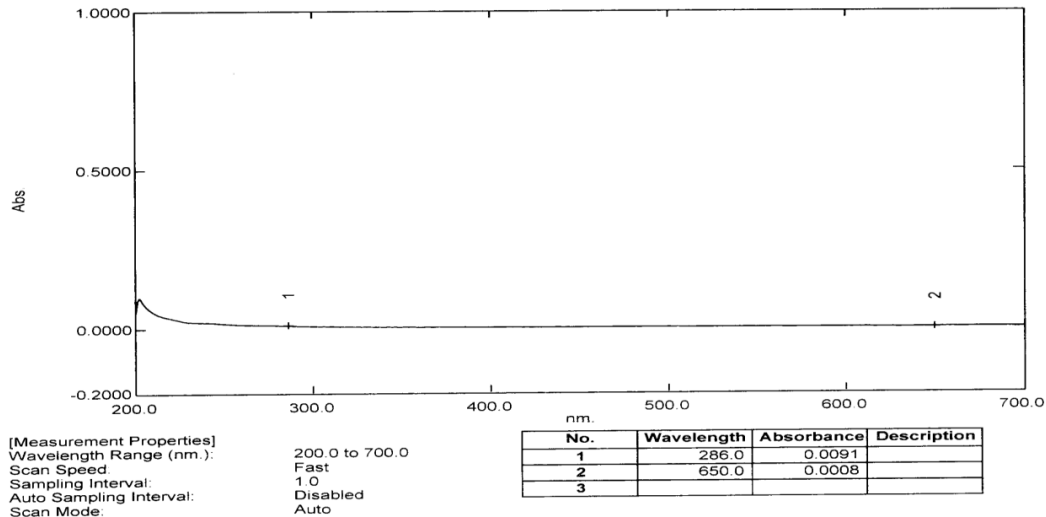
Data Set: PLACEBO-200 A 700 nm_174000 - RawData



Foi feita uma varredura do placebo, e foi observada absorção em 286 nm e 650 nm, conforme mostrado na Figura 12, estes valores são pequenos se comparado ao padrão.

Figura 13: Espectro de varredura do Inerte- Meio entérico.

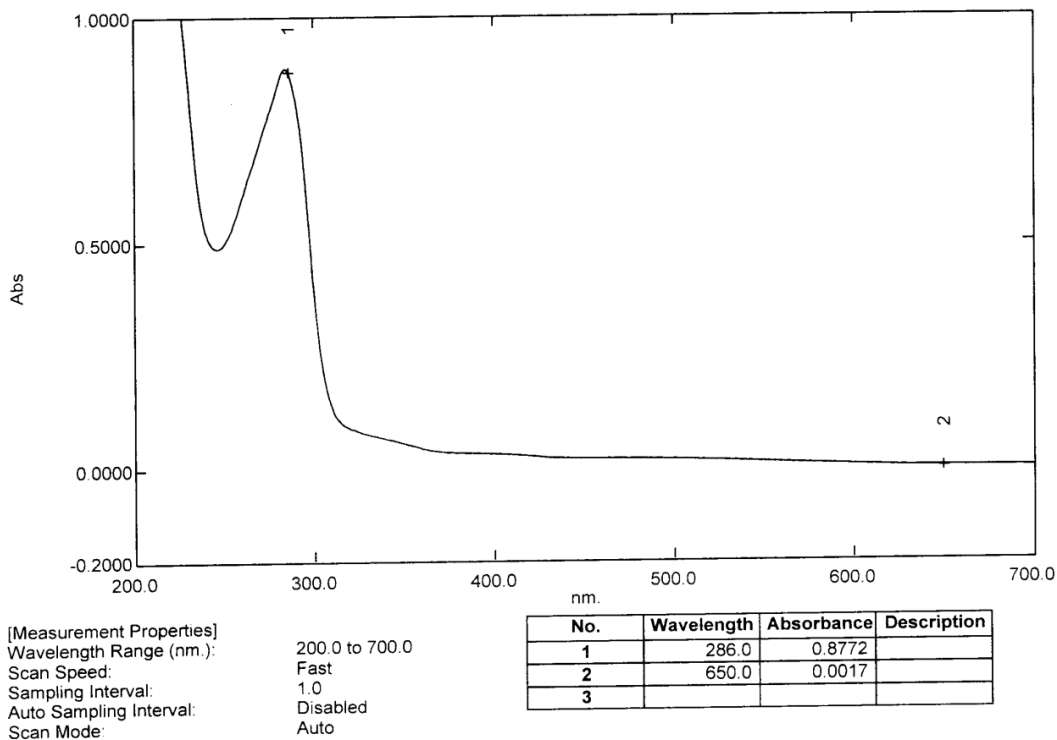
Data Set: INERTE-200 A 700 nm__190757 - RawData



O inerte compõe o preenchimento da cápsula, juntamente com os microgrânulos de lansoprazol, por isso foi feita uma varredura de uma solução preparada no meio entérico desse material, e conforme a Figura 13 há absorção desse material em 286nm e 650nm, porém são valores pequenos, se comparado ao padrão, assegurando que o enchimento da cápsula não interfira na análise na etapa entérica.

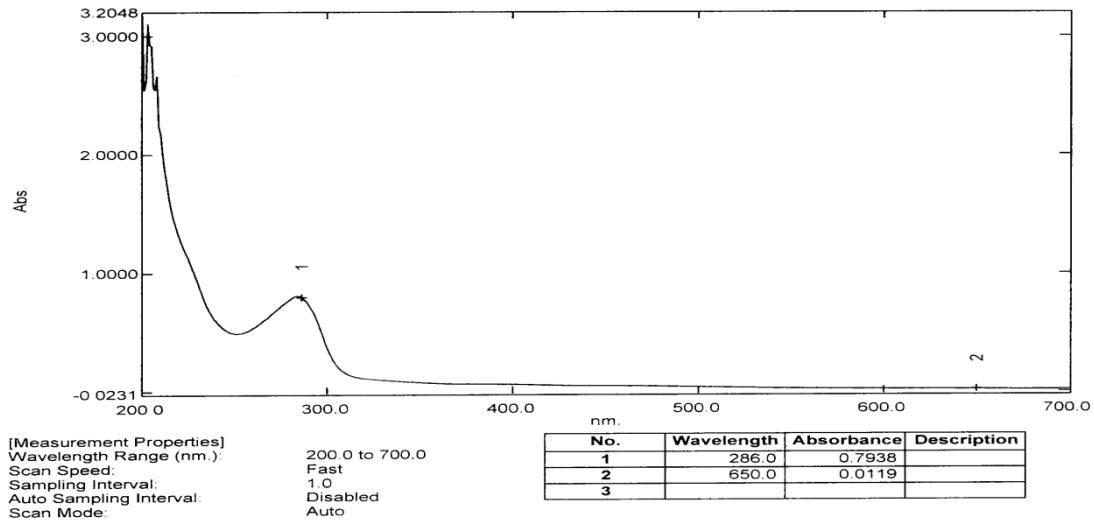
Figura 14: Espectro de varredura do Padrão de Referência – Meio entérico.

Data Set: PADRÃO_200 A 700 nm__191326 - RawData



A Figura 14 mostra o espectro de varredura do padrão, com absorção de 0,8772 em 286 nm e 0,0017 em 650nm.

Figura 15: Espectro de varredura Produto – Meio entérico.
Data Set: AMOSTRA-200 A 700 nm__191015 - RawData



A Figura 15 mostra o resultado do espectro de varredura do produto acabado com absorção de 0,7938 em 286 nm e 0,0119 em 650nm.

Tabela 23: Resultado final do teste de especificidade (Meio Entérico).

Varredura de 200 à 700 nm				
Comprimento de onda	(286 nm)	(650 nm)	Diferença entre os comprimentos de ondas	% da leitura em relação ao Padrão
Metanol	0.0085	0.0010	0,0075	0,86
Meio de Dissolução	0.0038	0.0003	0,0035	0,40
Placebo	0.0082	0.0005	0,0077	0,88
Inerte	0.0091	0.0008	0,0083	0,95
Padrão	0.8772	0.0017	0,8755	-
Produto	0.7938	0.0119	0,7819	89,3

O método é específico/seletivo, pois os resultados dos espectros dos excipientes mostraram que não interferem na quantificação do ativo. O resultado da etapa entérica está expresso na Tabela 23.

6.3 - Linearidade / Intervalo

Etapa Gástrica

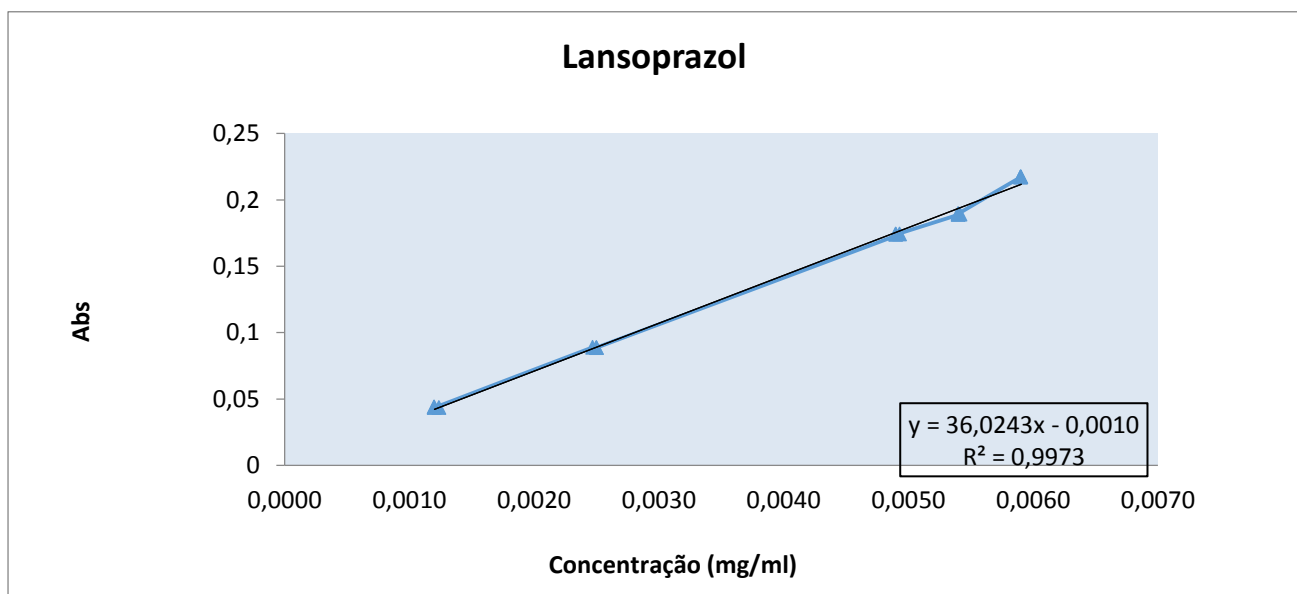
A linearidade é conceituada como a capacidade de um método analítico em obter resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra,

dentro de um intervalo específico. A Tabela 21, juntamente com a figura 16 mostra que o método é linear na faixa de concentração proposta, com DPR menor que 2,0%.

Tabela 24: Resultado final do teste de linearidade – Meio gástrico

Conc. aprox % / leitura	Abs de Lansoprazol	Conc. de Lansoprazol (mg/mL)	Fator de Linearidade Lansoprazol (mg/mL)	Média de Lansoprazol	DPR (%)
25 %	0,0436	0,0012	35,2304	0,0436	0,57676
	0,0439	0,0012	35,4728		
	0,0434	0,0012	35,0688		
50 %	0,0889	0,0025	36,0035	0,0887	0,22548
	0,0885	0,0025	35,8415		
	0,0887	0,0025	35,9225		
100 %	0,1741	0,0049	35,3104	0,1740	0,06635
	0,1741	0,0049	35,3104		
	0,1739	0,0049	35,2698		
110 %	0,1892	0,0054	34,9419	0,1892	0,18558
	0,1889	0,0054	34,8865		
	0,1896	0,0054	35,0157		
120 %	0,2173	0,0059	36,8072	0,2172	0,04604
	0,2172	0,0059	36,7903		
	0,2171	0,0059	36,7733		
Média =			36	-	-
DPR % (≤ 2)=			1,92	-	-
Fator de linearidade = abs do ativo / concentração					

Figura 16: Curva de Linearidade – Etapa Gástrica.



A Tabela 25 apresenta os coeficientes angular (a), linear (b) e o de correlação (r) do teste de linearidade no meio gástrico, este parâmetro foi feito por meio de análise de regressão.

A Tabela 26 é um resumo dos testes estatísticos de regressão, do teste de linearidade no meio gástrico, apontando dados importantes como: erro padrão e a quantidade de dados analisados.

Tabela 25: Resultado da curva de linearidade (meio Gástrico).

Parâmetro	Resultado
Coef. Angular (a)	36,024
Coef. Linear (b)	-0,0010
r	0,9987
r ²	0,9973
y-intercepto(%)(<3%)	-0,546

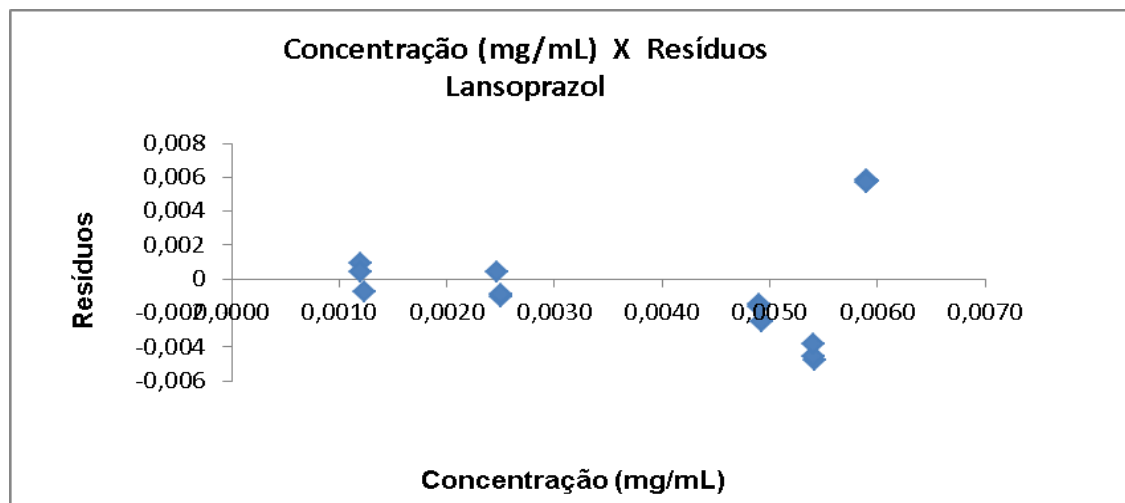
Tabela 26: Resultado da estatística de regressão do teste de linearidade (meio gástrico).

Parâmetro	Resultado
R múltiplo	0,9998
R-Quadrado	0,9995
Erro padrão	0,0035
2x Erro padrão	0,0070
Observações	15

A Tabela 27 e a Figura 17 exibem os resíduos encontrados no tratamento estatístico no teste de linearidade do meio gástrico, Os resíduos apresentaram se dentro do intervalo de 0,0070 (tabela 26) para a etapa Gástrica e estes se mostraram aleatórios, livres de tendência.

Tabela 27: Resultado de Resíduos de linearidade (meio gástrico).

Observação	Y previsto	Resíduos	Resíduos padrão
1	0,0443	-0,0007	-0,2168
2	0,0430	0,0009	0,2667
3	0,0430	0,0004	0,1199
4	0,0885	0,0004	0,1283
5	0,0896	-0,0011	-0,3134
6	0,0896	-0,0009	-0,2546
7	0,1766	-0,0025	-0,7479
8	0,1756	-0,0015	-0,4262
9	0,1756	-0,0017	-0,4849
10	0,1940	-0,0048	-1,4075
11	0,1935	-0,0046	-1,3408
12	0,1935	-0,0039	-1,1352
13	0,2115	0,0058	1,7006
14	0,2114	0,0058	1,7106
15	0,2114	0,0057	1,6812

Figura 17: Gráfico de resíduos - Etapa gástrica.

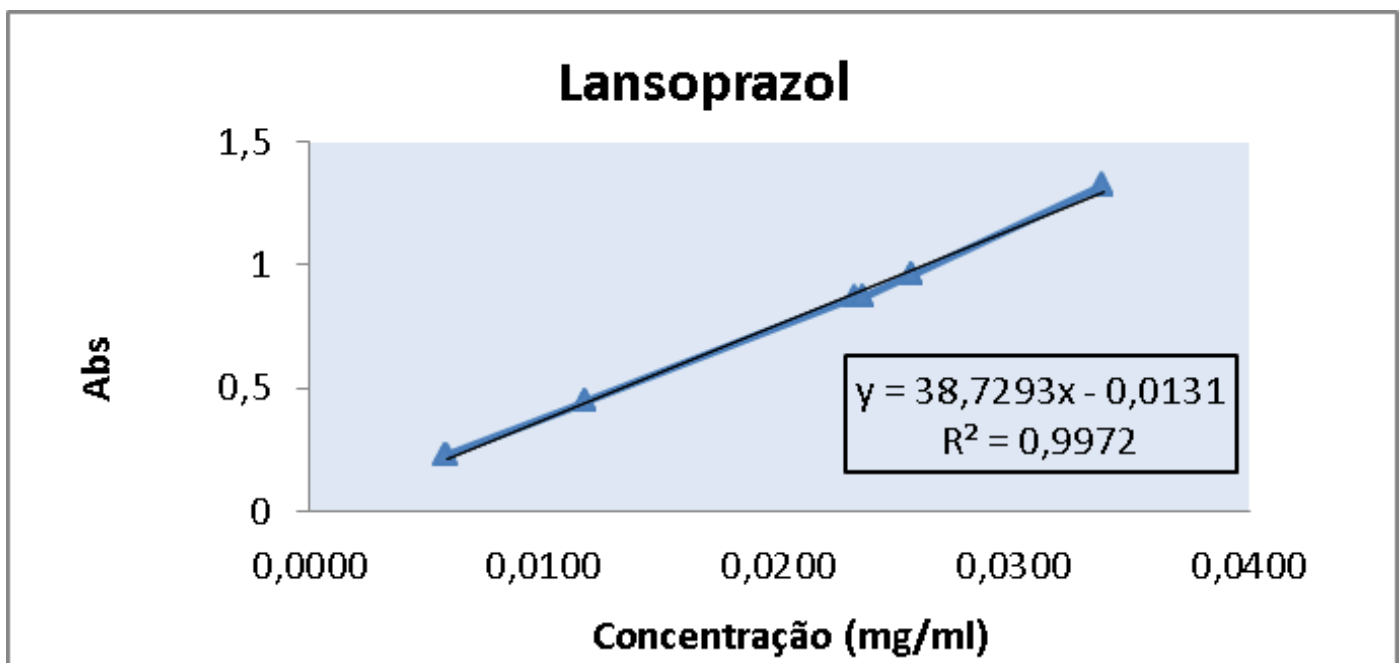
Etapa Entérica

A Tabela 28 e a Figura 17 exibem os resultados do teste de linearidade no meio entérico. O método apresentou linearidade para o ativo na faixa de concentração proposta, com DPR para o fator de linearidade menor que 2,0 %.

Tabela 28: Resultado final do teste de linearidade – Meio entérico

Conc. aprox % / leitura	Abs de Lansoprazol	Conc. de Lansoprazol (mg/mL)	Fator de Linearidade Lansoprazol (mg/mL)	Média de Lansoprazol	DPR (%)
25 %	0,2272	0,0059	38,3211	0,2270	0,17806
	0,2272	0,0058	38,3211		
	0,2272	0,0058	38,2030		
50 %	0,4444	0,0118	37,6383	0,4457	0,34541
	0,4453	0,0118	37,7145		
	0,4474	0,0118	37,8924		
100 %	0,8701	0,0232	37,4241	0,8703	0,04644
	0,8701	0,0236	37,4241		
	0,8708	0,0236	37,4542		
110 %	0,9646	0,0257	37,5444	0,9633	0,11791
	0,9628	0,0257	37,4743		
	0,9625	0,0257	37,4626		
140 %	1,3231	0,0338	39,1831	1,3251	0,15871
	1,3250	0,0338	39,2393		
	1,3273	0,0338	39,3074		
Média =			38,0403	-	-
DPR % (≤ 2)=			1,84	-	-

Fator de linearidade = abs do ativo / concentração

Figura 18: Curva de Linearidade – Etapa entérica.

A Tabela 29 apresenta os coeficientes angular (a), linear (b) e o de correlação (r) do teste de linearidade no meio entérico, este parâmetro foi feito por meio de análise de regressão.

A Tabela 30 é um resumo dos testes estatísticos de regressão, do teste de linearidade no meio entérico, apontando dados importantes como: erro padrão e a quantidade de dados analisados.

Tabela 29: Resultado da curva de linearidade do meio entérico.

Parâmetro	Resultado
Coef. Angular (a)	38,729
Coef. Linear (b)	-0,0131
r	0,9986
r ²	0,9972
y-intercepto(%)(<3%)	-1,501

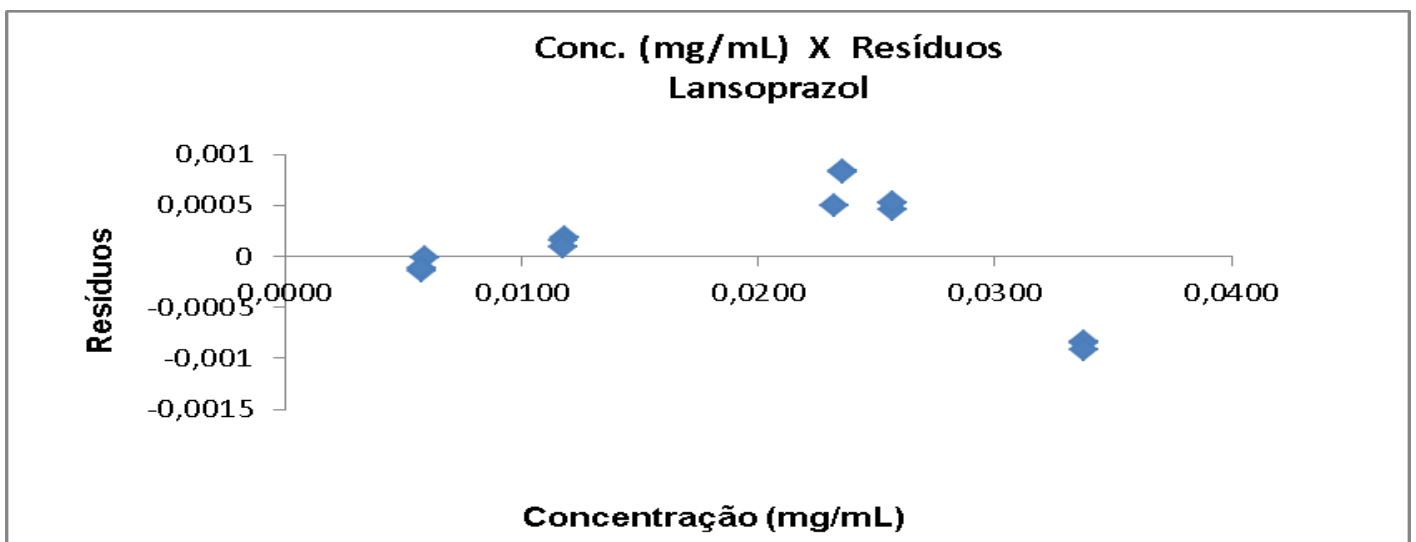
Tabela 30: Resultado da estatística de regressão do meio entérico.

Parâmetro	Resultado
R múltiplo	0,9997
R-Quadrado	0,9994
Erro padrão	0,0006
2x Erro padrão	0,0012
Observações	15

A Tabela 31 e a Figura 19 exibem os resíduos encontrados no tratamento estatístico no teste de linearidade do meio entérico, os resíduos apresentaram se dentro do intervalo de 0,0012 para a etapa entérica e estes se mostraram aleatórios, livres de tendência.

Tabela 31: Resultado de Resíduos do meio entérico.

Observação	Y previsto	Resíduos	Resíduos padrão
1	0,0059	0,0000	-0,0242
2	0,0059	-0,0001	-0,2527
3	0,0059	-0,0001	-0,2203
4	0,0116	0,0002	0,3259
5	0,0116	0,0002	0,2715
6	0,0117	0,0001	0,1741
7	0,0228	0,0005	0,8729
8	0,0228	0,0008	1,4942
9	0,0228	0,0008	1,4617
10	0,0252	0,0005	0,8211
11	0,0252	0,0005	0,9184
12	0,0252	0,0005	0,9323
13	0,0346	-0,0008	-1,4881
14	0,0347	-0,0009	-1,5180
15	0,0347	-0,0009	-1,6247

Figura 19: Gráfico de resíduos – Etapa entérica.

A linearidade foi considerada satisfatória nos dois meios de dissolução, pois o valor do coeficiente de correlação calculado pelo método dos mínimos quadrados dos pontos individuais foi de 0,9987 (Tabela 25) para a etapa gástrica e 0,9986 (Tabela 29) para a etapa entérica, maior que 0,99, proposto pela RE nº 899.

6.4 – Exatidão

A Tabela 32 mostra o resultado dos padrões no teste de exatidão no meio gástrico. De acordo com os resultados os padrões estão adequados para uso no teste.

Tabela 32: Resultado do Padrão de Referência para ensaio de Exatidão (meio gástrico).

Abs do Padrão 1		Abs do Padrão 2	
Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol $\lambda = 306 \text{ nm}$)
1	0,1194	1	0,1196
2	0,1196	2	0,1191
3	0,1193	3	0,1195
4	0,1197	-	-
5	0,1197	-	-
Média =	0,1195	Média =	0,1194
DPR% =	0,15	DPR % =	0,22
			Adequação dos padrões (%) =100

De acordo com os resultados da Tabela 33, as absorvâncias para o meio gástrico foram muito baixas, próximas de zero, por isso DPR ficou alto, pois o produto é gastrorresistente ($Q \leq 10\%$), além do fato de estarmos tentando recuperar o limite inferior e superior no intervalo de 10%, onde quase não há liberação.

Tabela 33: Resultado das Amostras para ensaio de Exatidão (meio gástrico).

Amostras	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306$ nm)	Médias das absorvâncias	Lansoprazol RSD (%)	Lansoprazol (mg/mL)	Recuperado de Lansoprazol (%)
Baixa 1 Rep 1	-0,0010	-0,0009	-6,19	-0,00004	-3,12
Baixa 1 Rep 2	-0,0009				
Baixa 1 Rep 3	-0,0009				
Baixa 2 Rep 1	-0,0009	-0,0010	-11,17	-0,00004	-3,46
Baixa 2 Rep 2	-0,0011				
Baixa 2 Rep 3	-0,0011				
Baixa 3 Rep 1	-0,0012	-0,0011	-21,65	-0,00004	-3,59
Baixa 3 Rep 2	-0,0012				
Baixa 3 Rep 3	-0,0008				
Média 1 Rep 1	-0,0021	-0,0021	-2,79	-0,00008	-1,74
Média 1 Rep 2	-0,0020				
Média 1 Rep 3	-0,0021				
Média 2 Rep 1	-0,0020	-0,0020	-7,77	-0,00008	-1,65
Média 2 Rep 2	-0,0021				
Média 2 Rep 3	-0,0018				
Média 3 Rep 1	-0,0020	-0,0021	-15,07	-0,00009	-1,79
Média 3 Rep 2	-0,0025				
Média 3 Rep 3	-0,0019				
Alta 1 Rep 1	-0,0023	-0,0021	-8,25	-0,00008	-1,47
Alta 1 Rep 2	-0,0020				
Alta 1 Rep 3	-0,0020				
Alta 2 Rep 1	-0,0017	-0,0021	-19,56	-0,00008	-1,45
Alta 2 Rep 2	-0,0020				
Alta 2 Rep 3	-0,0025				
Alta 3 Rep 1	-0,0019	-0,0020	-5,87	-0,00008	-1,38
Alta 3 Rep 2	-0,0019				
Alta 3 Rep 3	-0,0021				

A Tabela 34 mostra os resultados dos padrões no teste de exatidão no meio entérico. De acordo com os resultados os padrões estão adequados para uso no teste.

Tabela 34: Resultado do Padrão de Referência 1 e 2 para ensaio de Exatidão (meio entérico).

Abs do Padrão 1		Abs do Padrão 2	
Leitura	Diferenças das Abs Lansoprazol ($\lambda = 286 - 650 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 286 - 650 \text{ nm}$)
1	0,8664	1	0,8666
2	0,8660	2	0,8652
3	0,8663	3	0,8640
4	0,8642		-
5	0,8665		-
Média =	0,8659	Média =	0,8653
DPR% =	0,11	DPR % =	0,15
			Adequação dos padrões = 100 %

A exatidão é considerada como o grau de concordância, ou seja, a proximidade entre os valores calculados e os resultados encontrados no ensaio.

O Método foi considerado exato nas concentrações de 25%, 100% e 140%, para o meio entérico, de acordo com os resultados encontrados na Tabela 35, onde ocorre a maior liberação do produto, visto que os resultados de recuperação encontrados ficaram entre 95,40 a 101,28%, com variação de DPR menor que 5,0% em cada faixa de concentração.

Tabela 35: Resultado das Amostras para ensaio de Exatidão (meio entérico).

Amostras	Abs Lansoprazol $\lambda= 286 \text{ nm}$	Abs Lansoprazol $\lambda= 650 \text{ nm}$	Diferença das Absorvâncias de Lansoprazol	Média das Absorbâncias	Lansoprazol DPR%	Lansoprazol (mg/mL)	Recuperado de Lansoprazol (%)
Baixa1 rep1	0,1847	0,0012	0,1835	0,1827	0,40	0,00484	96,90
Baixa1 rep2	0,1841	0,0019	0,1822				
Baixa1 rep3	0,1843	0,0020	0,1823				
Baixa2 rep1	0,1836	0,0028	0,1808	0,1811	0,15	0,00480	95,40
Baixa2 rep2	0,1834	0,0022	0,1812				
Baixa2 rep3	0,1835	0,0022	0,1813				
Baixa3 rep1	0,1836	0,0022	0,1814	0,1815	0,17	0,00481	95,68
Baixa3 rep2	0,1834	0,0022	0,1812				
Baixa3 rep3	0,1838	0,0020	0,1818				
Media1 rep1	0,7561	0,0004	0,7557	0,7570	0,17	0,02005	100,53
Media1 rep2	0,7577	0,0005	0,7572				
Media1 rep3	0,7587	0,0005	0,7582				
Media2 rep1	0,7596	0,0004	0,7592	0,7577	0,17	0,02007	100,74
Media2 rep2	0,7575	0,0004	0,7571				
Media2 rep3	0,7572	0,0004	0,7568				
Media3 rep1	0,7573	0,0004	0,7569	0,7569	0,00	0,02004	100,75
Media3 rep2	0,7573	0,0004	0,7569				
Media3 rep3	0,7573	0,0004	0,7569				
Alta1 rep1	1,0716	0,0027	1,0689	1,0672	0,15	0,02826	101,02
Alta1 rep2	1,0684	0,0027	1,0657				
Alta1 rep3	1,0697	0,0026	1,0671				
Alta2 rep1	1,0721	0,0027	1,0694	1,0695	0,06	0,02832	101,28
Alta2 rep2	1,0729	0,0028	1,0701				
Alta2 rep3	1,0717	0,0028	1,0689				
Alta3 rep1	1,0734	0,0029	1,0705	1,0696	0,18	0,02833	101,24
Alta3 rep2	1,0702	0,0029	1,0673				
Alta3 rep3	1,0738	0,0029	1,0709				

Recuperado (%) = (mg/ml do ativo x 100)/Conc. Teórica do ativo

6.5 - Precisão / Precisão intermediária

A Tabela 36 mostra o resultado dos padrões no teste de precisão (repetibilidade) no meio gástrico. De acordo com os resultados os padrões estão adequados para uso no teste.

Tabela 36: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio gástrico- 28/10/2016).

Abs do Padrão 1		Abs do Padrão 2	
Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol $\lambda = 306 \text{ nm}$)
1	0,1118	1	0,1123
2	0,1123	2	0,1122
3	0,1121	3	0,1122
4	0,1121		-
5	0,1121		-
Média =	0,1121	Média =	0,1122
DPR % =	0,16	DPR % =	0,05
Adequação dos padrões =99,79%			

A Tabela 37 mostra o resultado dos padrões no teste de precisão (repetibilidade) no meio entérico.

Tabela 37: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de repetibilidade (meio entérico - 28/10/2016).

Abs do Padrão 1		Abs do Padrão 2	
Leitura	Diferenças das Abs Lansoprazol ($\lambda = 286 - 650 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 286 - 650 \text{ nm}$)
1	0,8741	1	0,8790
2	0,8747	2	0,8810
3	0,8741	3	0,8808
4	0,8742		-
5	0,8756		-
Média =	0,8745	Média =	0,8803
DPR % =	0,07	DPR % =	0,13
Adequação dos padrões =99,34 %			

Os resultados apresentaram-se dentro da faixa estipulada para o método analítico e o DPR% para o meio gástrico ficou igual a 64,93%, muito alto, porém é algo esperado visto que a liberação do ativo na etapa gástrica é muito pequena, comprovando a eficácia do revestimento nesta etapa, os valores alcançou média de apenas 0,54% (Tabela 38). Para as análises do meio entérico o DPR% dos resultados ficou com média de 3,56%, abaixo de 5,0% e um Q \geq 80% em 120 minutos, com média de 89,90%, conforme Tabela 39.

Tabela 38: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de repetibilidade (Meio Gástrico - 28/10/2016).

Hora	Massa Amostra (mg)	Abs Amostra	Massa Dissolvida (mg)	% Dissolvido	Especificação (%)	Média Aritmética	DPR
1ª Hora - D1	444,4	0,0157	0,15	0,49%	≤ 10%	0,54%	64,93%
1ª Hora - D2	444,0	0,0241	0,33	1,10%			
1ª Hora - D3	442,7	0,0127	0,08	0,27%			
1ª Hora - D4	445,0	0,0145	0,12	0,40%			
1ª Hora - D5	442,0	0,0112	0,05	0,17%			
1ª Hora - D6	449,3	0,0202	0,24	0,82%			

Tabela 39: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de repetibilidade (meio entérico - 28/10/2016).

Hora	Massa Amostra (mg)	Abs Amostra	Massa Dissolvida (mg)	% Dissolvido	Especificação (%)	Média Aritmética	DPR
2ª Hora - D1	444,4	0,6639	26,51	88,38%	≤ 80%	89,90%	3,56%
2ª Hora - D2	444,0	0,7081	28,28	94,33%			
2ª Hora - D3	442,7	0,6405	25,57	85,23%			
2ª Hora - D4	445,0	0,6878	27,47	91,58%			
2ª Hora - D5	442,0	0,6869	27,43	91,44%			
2ª Hora - D6	449,3	0,6640	26,51	88,41%			

Resultado Analista 2 (Precisão intermediária):

A Tabela 40 mostra o resultado dos padrões no teste de precisão (Precisão intermediária) no meio gástrico. De acordo com os resultados os padrões estão adequados para uso no teste.

Tabela 40: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 2 (meio gástrico- 29/10/2016).

Abs do Padrão 1		Abs do Padrão 2	
Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 306 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol $\lambda = 306 \text{ nm}$)
1	0,1135	1	0,1132
2	0,1134	2	0,1132
3	0,1137	3	0,1132
4	0,1132	-	-
5	0,1137	-	-
Média =	0,1135	Média =	0,1132
DPR % =	0,19	DPR% =	0,00
		Adequação dos padrões =100,14%	

A Tabela 41 mostra o resultado dos padrões no teste de precisão (Precisão intermediária) no meio entérico. De acordo com os resultados os padrões estão adequados para uso no teste.

Tabela 41: Resumo dos resultados dos Padrões de referência 1 e 2 sob condições de precisão intermediária – analista 2 (meio entérico- 29/10/2016).

Abs do Padrão 1		Abs do Padrão 2	
Leitura	Diferenças das Abs Lansoprazol ($\lambda = 286 - 650 \text{ nm}$)	Leitura	Abs Lansoprazol ($\lambda = 286 - 650 \text{ nm}$)
1	0,8722	1	0,8774
2	0,8726	2	0,8769
3	0,8740	3	0,8778
4	0,8748	-	-
5	0,8752	-	-
Média =	0,8738	Média =	0,8774
DPR% =	0,15	DPR % =	0,05
		Adequação dos padrões =99,59%	

Para o Analista 2, os resultados apresentaram-se dentro da faixa estipulada para o método analítico e o DPR% para o meio gástrico ficou igual a 59,63%, muito alto, porém é algo esperado visto que a liberação do ativo na etapa gástrica é muito pequena, comprovando a eficácia do revestimento nesta etapa, os valores alcançaram média de apenas 0,72% (Tabela 42). Para as análises do meio entérico o DPR% dos resultados ficou com média de 4,89%, abaixo de 5,0% e um $Q \geq 80\%$ em 120 minutos, com média de 93,73%, conforme Tabela 43.

Tabela 42: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de precisão intermediária (Meio Gástrico - 29/10/2016).

Hora	Massa Amostra (mg)	Abs Amostra	Massa Dissolvida (mg)	% Dissolvido	Especificação (%)	Média Aritmética	DPR
1ª Hora - D1	442,2	0,0282	0,39	0,49%	≤ 10%	0,72%	59,63%
1ª Hora - D2	446,8	0,0246	0,32	1,10%			
1ª Hora - D3	446,6	0,0223	0,27	0,27%			
1ª Hora - D4	441,8	0,0148	0,11	0,40%			
1ª Hora - D5	449,0	0,0133	0,07	0,17%			
1ª Hora - D6	443,5	0,0161	0,13	0,82%			

Tabela 43: Resumo dos resultados das amostras no teste de precisão, sob condições de precisão intermediária (Meio entérico - 29/10/2016).

Hora	Massa Amostra (mg)	Abs Amostra	Massa Dissolvida (mg)	% Dissolvido	Especificação (%)	Média Aritmética	DPR
2ª Hora - D1	442,2	0,6548	26,22	87,47%	≤ 80%	93,73%	4,89%
2ª Hora - D2	446,8	0,6845	27,42	91,44%			
2ª Hora - D3	446,6	0,7403	29,66	98,91%			
2ª Hora - D4	441,8	0,7151	28,65	95,50%			
2ª Hora - D5	449,0	0,6794	27,21	90,71%			
2ª Hora - D6	443,5	0,7364	29,50	98,36%			

A comparação entre os dois analistas (Tabela 44) em dias diferentes, ficou com média de 0,63 para a 1ª hora e para a 2ª hora foi de 91,6%, com desvio de 2,95% para a 2ª hora, ficando abaixo do critério de 5%.

Tabela 44: Resumo dos resultados Final do teste de precisão intermediária.

Amostras	Teor de Lansoprazol (%)			
	Analista 1	Analista 2	Média	DPR (%)
1ª Hora	0,54	0,72	0,63	20,20
2ª Hora	89,90	93,73	91,6	2,95

7. CONCLUSÃO

Conforme resultados encontrados neste trabalho, conclui-se que a metodologia analítica para dissolução de lansoprazol 30 mg em cápsulas, descrita na USP 39 poderá ser utilizada no controle de qualidade do produto, pois as especificações foram atendidas para o teste de dissolução, os microgrânulos mostraram-se gastrorresistentes e os resultados foram satisfatórios para a especificidade, linearidade, exatidão e precisão, conforme Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003 .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREAZZA, ITAMAR FRANCISCO; FERRAZ, HUMBERTO GOMES. Preparation of Pellets Containing Highly Soluble Drug by Estrusion/Spheronisation and Coating with Kollicoat SR 30D. An International Journal - **Brazilian Archives Of Biology and Technology**, v. 54, n. 2, p. 315 – 320, March-April 2011.

BRASIL. RDC n. 899, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003.

BRASIL. RDC n. 37, de 06 de julho de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, 08 jul. 2009.

BRASIL. RDC n. 17, de 16 de abril de 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 abr 2010a.

BRASIL. RDC n. 31, de 11 de agosto de 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 ago 2010b.

COSTA, PAULO; LOBO, JOSÉ MANUEL SOUZA. Modeling and comparison of dissolution profiles; **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 13, p. 123-133, 2001.

GOLDMAN, LEE; AUSIELLO, DENNIS. **Tratado de Medicina Interna** – 22° Ed. Editora Saunders Elsevier, p. 1310 -1321; 2005.

HOLLER, F. JAMES; SKOOG, DOUGLAS A.; CROUCH, STANLEY R.; **Princípios de Análise Instrumental** – 6ª Ed. Editora Bookman, Porto Alegre, p. 352-356; 2009.

KUMAR VIKASH, MISHRA SANTOSH KUMAR, LATHER AMIT, VIKAS, SINGH RANJIT – Multiple Unit Dosage Form – Pellet and Pelletizations Techniques: An Overview, **School of Pharmaceutical Sciences**, Shobhit University, Meerut - India, 2011.

LACHMAN, LEON; LIEBERMAN, HERBERT A.; KANING, JOSEPH L.; **Teoria e prática na Indústria Farmacêutica** – v.II p. 737-740 Editora Fundação Calouste Gulbenkian – 2001.

MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. São Paulo 117p. Dissertação de Mestrado – **Faculdade de Ciências Farmacêuticas** – Universidade de São Paulo, 2003.

PEZOA, R.; CONCHA, A. M.; GAETE, G. Disolución de formas farmacêuticas sólidas. **Revista Del Colegio Químico Farmaceutico**, Santiago, v. 46, n. 2, p.46-51, 1990.

ROCHA, FÁBIO R.P., TEIXEIRA, LEONARDO S.G.; Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV/VIS. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 807-812, 2004.

SKOUG, J.W. *et al.* Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. **Pharm Technol.**; New York, v. 1, p. 34-43,1997.

UNITED STATES PHAMACOPEIA, USP OFFICIAL 31/07/16 – USP monographs Lanzoprazole delayed-release capsules. **USP 39**; 2016.

<https://www.quimica.com.br/tecnica-microgranulos-poem-liberacao-de-ativos-sob-controle-2>> Acessado em: 11/11/17.