



Análise de amostras farmacológicas desconhecidas e industrializadas por meio de espectroscopia FTIR e aprendizado de máquina: estudo de caso

Analysis of unknown and industrialized pharmacological samples using FTIR spectroscopy and machine learning: a case study

Emily de Souza Silva Prado¹, Vanderlei Aparecido de Lima²

RESUMO

A Quimiometria é a ciência que trata os dados de origem química por meio de ferramentas matemáticas e estatísticas. O padrão químico de diversos tipos de matrizes pode ser determinado pela Quimiometria. Nesse artigo amostras farmacológicas desconhecidas e industrializadas foram analisadas por espectroscopia de infravermelho médio (FTIR) e por Quimiometria; análise de cluster hierárquico (HCA) e análise de componentes principais (PCA). As matrizes analisadas foram: medicamentos fabricados por laboratórios autorizados, com e sem tarja vermelha, e medicamentos de composição desconhecida. Os medicamentos utilizados para comparação, neste estudo foram analgésicos, e antidepressivos, ambos fabricados por laboratórios da indústria farmacêutica. E os medicamentos de composição desconhecida foram prescritos, de forma não usual, por um farmacêutico no Norte do Paraná, Brasil. Por meio de HCA e PCA concluiu-se que os fármacos desconhecidos prescrito são fármacos controlados da classe dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) para tratamentos de quadros depressivos. Diante desses resultados, é importante se atentar ao uso de medicamentos sem conhecimento de sua real procedência e de sua composição química.

PALAVRAS-CHAVE: aprendizado de máquina; espectroscopia; fármacos.

ABSTRACT

Chemometrics is the science that deals with chemical data using mathematical and statistical tools. Chemometrics can determine the chemical pattern of various types of matrices. In this article, unknown and industrialized pharmacological samples were analyzed using MID-Infrared spectroscopy (FTIR) and chemometrics - Hierarchical Cluster Analysis (HCA) and Principal Component Analysis (PCA). The matrices analyzed included medications manufactured by authorized laboratories, both with and without a red stripe, and unknown medications. The medications used for comparison in our studies were analgesics and antidepressants manufactured by pharmaceutical industry laboratories. A pharmacist in Northern Paraná, Brazil prescribed the unknown medications unusually strangely. Through HCA and PCA, it was concluded that the unknown drugs prescribed are controlled medications from the class of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for treating depressive conditions. Given these results, it is essential to pay attention to the use of these medications without knowledge of their origin and chemical composition.

KEYWORDS: machine learning; spectroscopy; pharmaceuticals.

INTRODUÇÃO

¹ Aluna voluntária do Programa de Iniciação Científica da UTFPR. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, PR, Brasil. E-mail: aemilyprado@gmail.com. ID Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9389741294158493>.

² Orientador da aluna voluntária do Programa de Iniciação Científica da UTFPR. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, PR, Brasil. E-mail: valima@utfpr.edu.br. ID Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9090461949264421>.



A Quimiometria é a ciência que trata os dados de origem química por meio de estatística e tratamentos matemáticos. Vários algoritmos podem ser utilizados em quimiometria, tais como: PCA (principal component analysis), análise de cluster hierárquico (HCA), mínimos quadrados parciais (PLS), PLS hifenado com análise discriminante (PLS-DA), entre outros. Vários tipos de matrizes podem ser analisados por quimiometria, tais como: alimentos, extratos vegetais, combustíveis, fluidos biológicos, drogas e medicamentos, entre outros. O conjunto de dados utilizados por métodos quimiométricos podem ser adquiridos por cromatografia, espectrometria de massas, ou por métodos espectroscópicos, como infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR) ou próximo (NIR). Essas metodologias para identificação e quantificação de medicamentos são utilizadas para atestar e aferir a originalidade dos medicamentos, bem como, para averiguar o controle de qualidade desse tipo de matriz, na indústria farmacêutica.

Diante desse contexto, têm-se como objetivo nesse trabalho, avaliar diferentes tipos de fármacos de composição química desconhecida e compará-los com medicamentos industrializados por meio de espectroscopia de infravermelho médio e ferramentas quimiométricas, análise de cluster e análise de componentes principais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Instrumentação: Foram utilizados nesta pesquisa para a preparação da amostragem espátula, bisturi e almofariz. As amostras foram analisadas por espectroscopia infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR), em comprimentos de onda de 400 a 4000 nm. Além do FTIR foi utilizado para melhor visualização dos espectros das amostras o software Origin 2009 e Chemostat.

Reagentes: Utilizou-se quatro frascos de medicamentos com composição desconhecida e dois medicamentos conhecidos para parâmetro, Metamizol Sódico, popularmente conhecido como Dipirona da classe dos ANIEs, e Succinato de Desvenlafaxina da classe dos ISRS, de dois diferentes laboratórios. Os medicamentos foram obtidos para fins acadêmicos cedidos por profissionais aptos ao fornecimento mediante comprovação desta pesquisa.

Amostragem: Foram utilizados quatro frascos de medicamentos de composição desconhecida onde o primeiro frasco foi denominado como DESCMANHA+número da amostra onde continha trinta comprimidos, para o segundo frasco; DESCAGUA+número da amostra onde continha vinte e dois comprimidos, para o terceiro frasco DESCMAST +número da amostra que continha cinco comprimidos. O quarto frasco foi denominado como DESCNOITE+número da amostra que continha os trinta comprimidos. Foi disponibilizado também, duas cartelas de Succinato de Desvenlafaxina de dois diferentes laboratórios, totalizando quarenta e um comprimidos, e uma cartela de Dipirona com vinte comprimidos. No total, 148 comprimidos foram analisadas por espectroscopia por infravermelho médio com transformada de Fourier.

Preparação das amostras: As amostras foram preparadas em uma bancada coberta por papel toalha para não haver contaminação. Nesta fase, cada drágea de cada medicamento foi esvaziada para a leitura no espectrofotômetro IV-FTIR. Após separadas, as amostras foram enumeradas de um até o número respectivo de amostras disponíveis das quais foram analisadas.

O espectrofotômetro utilizado (FTIR) exige uma pequena quantidade de amostra, assim, para cada um dos comprimidos foi cortado um pedaço com o bisturi e macerado no



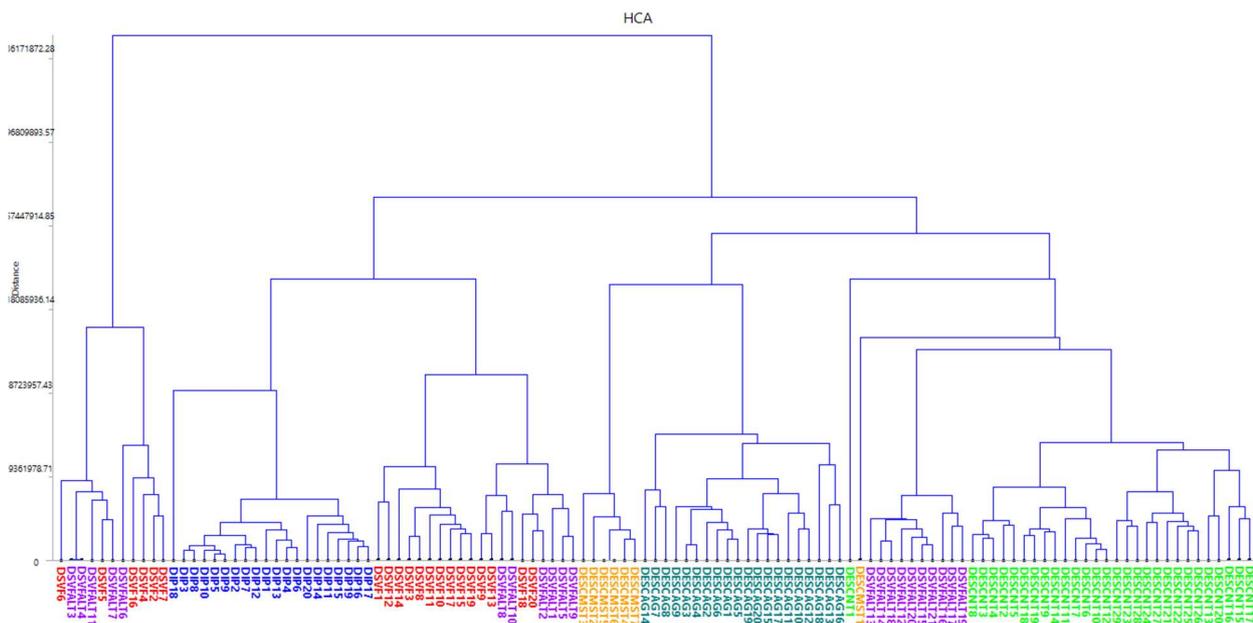
almofariz, e realizadas as análises. Após a leitura espectroscópica em IV-FTIR as amostras foram descartadas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após realizadas todas as leituras dos medicamentos no espectrofotômetro (IV-FTIR), os espectros gerados foram inseridos ao Software Chemostat para a modelagem por classificação (HCA) e para o tratamento dos dados com o objetivo de identificar características semelhantes entre as amostras das diferentes classes dos medicamentos.

Nessa modelagem, um dendrograma (Figura 1) foi gerado pelo método de agrupamento hierárquico HCA, o qual, mostrou seu padrão dos agrupamentos das amostras. Pode-se observar a formação de três grandes grupos e para cada um desses, a formação de outros grupos menores. Cada classe de medicamento foi identificada no dendrograma com nome e cor, para sua melhor identificação.

Figura 1 – Dendrograma gerado por HCA para agrupamento de dados de amostras de medicamentos analisados por IV-FTIR



Fonte: Autoria Própria (2023)

Quando se analisa os dados espectroscópicos e o grande número de clusters formados chega-se à algumas considerações sobre os resultados: os fármacos com composição desconhecida apresentam poucas características semelhantes aos analgésicos, como a dipirona. As amostras de dipirona formaram um grupo coeso e isolado do restante das outras amostras farmacêuticas.

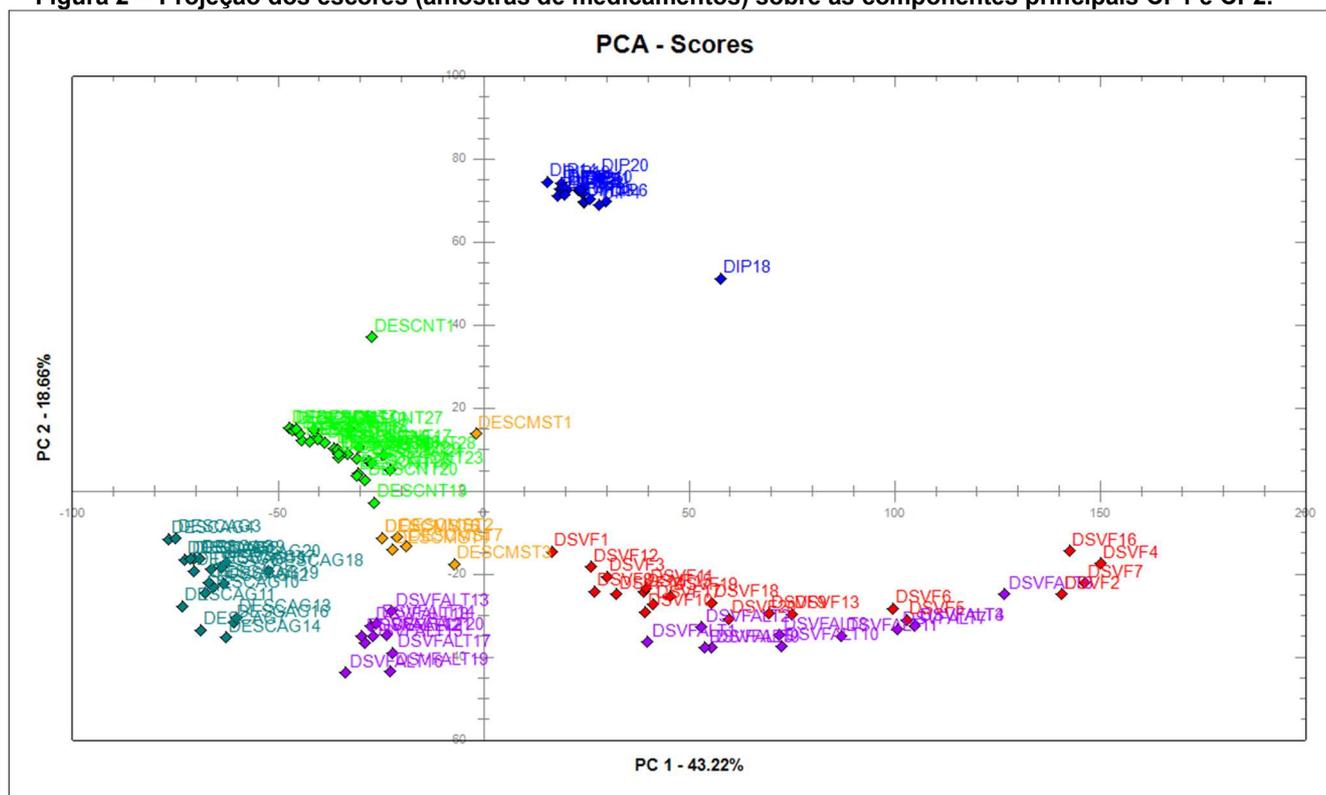
Ainda pela análise por HCA, foram gerados três grandes grupos, e destes se originaram outros, o que reflete de forma ainda mais detalhada a diferença na composição química entre os medicamentos.



O fármaco tomado como referência foi nomeado como DIP, este de cor azul no dendrograma que se refere ao Dipirona (Figura 1). Em vermelho e roxo, o medicamento controlado sob tarja vermelha, o Succinato de Desvenlafaxina, onde cada cor se refere a distintos laboratórios, dessa maneira, denotando-se de distintas marcas. Cada medicamento foi recomendado para determinado uso, dependendo da patologia que apresentava o cliente na farmácia. O medicamento com composição química desconhecida receitado para uso a noite (representado na cor verde claro) formou um grupo coeso entre si, mas próximo ao medicamento da classe dos antidepressivos (Succinato de Desvenlafaxina) o que indica que podem pertencer a uma mesma classe.

Além do HCA, os dados foram analisados por PCA (Figura 2). Observa-se que as duas primeiras componentes principais explicam 61,88% da variabilidade dos dados. Pela observação através da formação dos grupos e pela perspectiva de redimensionamento de dados devido à análise por PCA nota-se novamente, a proximidade do medicamento indicado para ser ingerido pela manhã com o Succinato de Desvenlafaxina.

Figura 2 – Projeção dos escores (amostras de medicamentos) sobre as componentes principais CP1 e CP2.



Fonte: Autoria Própria (2023)

Assim, é importante observar que a partir das análises por HCA e PCA nota-se, o isolamento do Dipirona (analgésico) no quadrante 1 da PCA (Figura 2). Análises mais aprimoradas como cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com espectrometria de em massa poderiam ser realizadas para confirmar a estrutura química dos medicamentos



desconhecidos e atestarem realmente, dessa maneira se são ou não da classe dos antidepressivos.

CONCLUSÕES

A partir da análise dos dados obtidos por espectroscopia IV-FTIR, pode-se chegar à conclusão de que os medicamentos desconhecidos podem pertencer a classe dos ISRS.

Em relação aos fármacos tomados como referência (Dipirona), os medicamentos com composição desconhecida apresentam poucas semelhanças ao Dipirona, e apresentam mais semelhanças ao medicamento da classe dos antidepressivos (ISRS), o Succinato de Desvenlafaxina.

Dessa forma, conclui-se neste trabalho que os medicamentos desconhecidos têm grande probabilidade de pertencerem à classe dos ISRS.

A espectroscopia por infravermelho médio aliada à Quimiometria pode ser utilizada para atestar o controle de qualidade de medicamentos na indústria farmacêutica.

Reitera-se ainda, que outras técnicas, como, por exemplo, cromatografia líquida de alta eficiência hifenada com espectrometria de massa, poderia ser utilizada para analisar a composição química dos medicamentos de classe desconhecida. Esse tipo de abordagem apresentada nesse trabalho, pode contribuir para o setor farmacêutico, no que se refere a avaliação da integridade e originalidade de medicamentos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Tecnológica Federal do Paraná e a Central de Análises- UTFPR Campus Pato Branco pelo apoio e realização das análises.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

BIANCOLILLO, A. Chemometric methods for spectroscopy-Based pharmaceutical analysis. **Frontiers In Chemistry**. Doi: 10.3389, 2018.

BRUNS, R. E; NETO, B. B; SCARMINIO, I. S. 25 anos de quimiometria no Brasil.

Química Nova, Vol. 29, No. 6, p. 1401-1406, agosto, 2006.

Conceitos básicos de FTIR. **Thermofisher Scientific**. Disponível em:

<



CRUZ, A. F. P. da; MELHO, V. M.; DE SOUZA, B. F.; SILVA, G. R.; SILVA, P. E.; CARVALHO, S. J. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 27–34, 2020. Disponível em:

<<https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/50>>. Acesso em: 19 maio. 2023.

FERNANDES, D. D. S. et al. One-Class Classification Models for the Authentication of Analgesic Tablet Reference Medicine Using Differential Scanning Calorimetry and Visible-Near Infrared Spectroscopy. **J. Braz. Chem. Soc.** Vol. 34, No 2, 213-219, 2023.

FERREIRA, M. M. C; Revisitando a análise exploratória dos dados multivariados. **Química Nova**, Vol. XY, No. 00, 1-14, 200, p. 1-14, junho, 2022.

ORIGINLAB. Disponível em:

<https://www.originlab.com/index.aspx?go=COMPANY/AboutUs>. Acesso em: 18 maio, 2023.

GUMMADI, S.; CHANDAKA, P. K.; Chemometrics Approach to Drug Analysis -An Overview. **American Journal of Pharmtech Research**, India, p. 1-13, 2019.

PASSARI, L. M. G. Z; SOARES, P. K; BRUNS, R. E; SCARMINIO, I. S. Estatística aplicada a química: dez dúvidas comuns. **Química Nova**, Vol. 34, No. 5, p. 888-892, fevereiro, 2011.

SOUZA, A. K. R.; DE LIMA, D. M. V.; OLIVEIRA, S. L. A. Técnica FTIR e suas aplicações em amostras orgânicas. **ANAIS DO ENIC**, [S. l.], n. 6, 2015. Disponível em:

<<https://anaisonline.uems.br/index.php/enic/article/view/2526>> Acesso em: 18 maio. 2023.

HUANG. Y. et al. Current application of chemometrics in traditional Chinese herbal medicine research. **Journal of Chromatography B**. No 1026, p. 27-35, 2016.