



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
TECNOLOGIA PARA RECURSOS AMAZÔNICOS - PPGCTRA



DETERMINAÇÃO DE LANSOPRAZOL EM CÁPSULAS
UTILIZANDO METODOLOGIA BASEADA EM IMAGENS
DIGITAIS

ARLESSON FREIRE DE LIMA

ITACOATIARA

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
TECNOLOGIA PARA RECURSOS AMAZÔNICOS - PPGCTRA



ARLESSON FREIRE DE LIMA

DETERMINAÇÃO DE LANSOPRAZOL EM CÁPSULAS
UTILIZANDO METODOLOGIA BASEADA EM IMAGENS
DIGITAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologia para Recursos Amazônicos, área de concentração Desenvolvimento Científico de Recursos Amazônicos.

Orientador: Prof. Dr. Valdomiro Lacerda Martins

ITACOATIARA

2015

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

L732d Lima, Arlesson Freire de
Determinação de lansoprazol em cápsulas utilizando metodologia baseada em imagens digitais / Arlesson Freire de Lima. 2015
45 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Valdomiro Lacerda Martins
Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Titulação baseada em imagens digitais. 2. Potenciometria. 3. lansoprazol. 4. Cápsulas. I. Martins, Valdomiro Lacerda II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

ARLESSON FREIRE DE LIMA

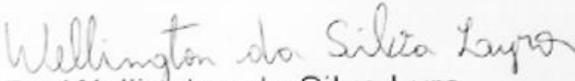
DETERMINAÇÃO DO TEOR DE LANSOPRAZOL EM
CÁPSULAS UTILIZANDO METODOLOGIA BASEADA EM
IMAGENS DIGITAIS

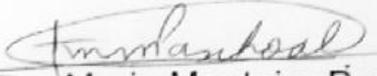
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologia para Recursos Amazônicos, área de concentração Desenvolvimento Científico de Recursos Amazônicos.

Aprovado em 31 de Julho de 2015

BANCA EXAMINADORA


Dr. Anderson Cavalcante Guimarães, Presidente
Universidade Federal do Amazonas


Dr. Wellington da Silva Lyra
Universidade Federal da Paraíba


Dr. Fabiana Maria Monteiro Paschoal
Universidade Federal do Amazonas

A minha mãe,
meus irmãos, minha
namorada e meu
padrasto pelo incentivo
para realização deste
trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus nosso Senhor por ter me dado saúde, sabedoria, coragem e persistência nos momentos difíceis e por ter me ajudado a superar as dificuldades e me proporcionar essa conquista.

Aos meus pais Alcileia e Edinaldo por fazerem muitos dos meus sonhos se tornarem realidade, pelos ensinamentos que me deram e pela confiança que sempre depositaram em mim.

A minha namorada Aldriene Garcia que me acompanhou e incentivou desde o início da minha jornada acadêmica e fez que eu não desistisse deste trabalho.

A contribuição do meu orientador, Dr. Valdomiro Lacerda Martins da Universidade Federal do Amazonas (PPGCTRA/ICET/UFAM), pela orientação e para realização desse trabalho.

Ao Curso de Pós-Graduação Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

Aos meus irmãos Alessandro, André e Katiane Corrêa, ao meus sobrinhos pelo apoio, incentivo e carinho.

Aos meus amigos Técnicos Administrativos de Laboratório do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia pela contribuição e pelo apoio dado durante toda a realização deste trabalho.

A todos os amigos que de alguma forma me apoiaram nessa jornada.

RESUMO

Neste trabalho, propõe-se a determinação do teor de lansoprazol, agente inibidor seletivo da H⁺/K⁺-ATPase gástrica, utilizando titulação baseada em imagem digital (Digital Image-Based Titration). O sistema DIB utiliza uma *webcam* para aquisição das imagens digitais com base no sistema de cor RGB (*Red-Green-Blue*). Durante o procedimento de titulação o método foi aplicado na titulação ácido-base do fármaco lansoprazol com o ácido clorídrico. A titulação foi realizada por DIB e por potenciometria. Na metodologia DIB para cada volume do titulante adicionado uma imagem era capturada e manipulada para obtenção dos valores da norma ($N = \sqrt{\bar{R}^2 + \bar{G}^2 + \bar{B}^2}$). O volume gasto de titulante para atingir o ponto de equivalência, foi obtido a partir da segunda derivada da curva de titulação. Os resultados obtidos das amostras não apresentaram nenhuma diferença estatística significativa no nível de confiança de 95 % que foi verificada após aplicar o teste *t* emparelhado ($t_{\text{calculado}} = 0,439$ e $t_{\text{crítico}} = 2,353$). Os desvios padrão relativos utilizando a metodologia DIB, com exceção da amostra C, ficaram abaixo de 1,0 %.

Palavras-Chave: Titulação baseada em imagens digitais, potenciometria, lansoprazol, cápsulas.

ABSTRACT

In this paper, we propose the determination of lansoprazole content, selective inhibitor of H⁺ / K⁺ -ATPase gastric using titration based on digital image (Digital Image-Based Titration). The DIB system uses a webcam to acquisition of digital images based on the color system RGB (Red-Green-Blue). During the titration procedure the method was applied to the acid-base titration of the drug lansoprazole with hydrochloric acid. The titration was performed by the DIB, and by potentiometry. In DIB methodology for each volume of titrant added an image was captured and manipulated to obtaining the standard values ($N = \sqrt{\bar{R}^2 + \bar{G}^2 + \bar{B}^2}$). The spent volume of titrant to reach the equivalence point was obtained from the second derivative of the titration curve. The results of the samples showed no statistically significant differences at the 95% confidence level was observed after applying the paired t test ($t_{\text{calculado}} = 0,439$ e $t_{\text{crítico}} = 2,353$). The relative standard deviations using the DIB methodology with the exception of Sample C, was below 1.0%.

Keywords: Titration based on digital images, potentiometry, lansoprazole, capsules.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fórmula estrutural do lansoprazol.....	15
Figura 2 Grupamento farmacofórico dos inibidores da bomba de prótons.....	16
Figura 3 Mecanismo de ativação dos Inibidores da Bomba de Prótons.....	19
Figura 4 Equilíbrio ácido-base do corante azul de bromofenol.....	22
Figura 5 Sistema de cores RGB.....	23
Figura 6 Sistemas de cores aditivas.....	24
Figura 7 Sistema para medidas por imagens digitais.....	27
Figura 8 Sistema para medidas por potenciometria.....	28
Figura 9 Abertura das cápsulas.....	28
Figura 10 Interface do software ImageJ.....	29
Figura 11 Interface do software ImageJ mostrando a área selecionada para obtenção de valores RGB no (a) branco e no (b) ponto de viragem (c) final da titulação.....	30
Figura 12 Valores médios de RGB da figura 12 (a), 12(b) e 12 (c).....	30
Figura 13 Equação química proposta para a titulação do Lansoprazol com ácido clorídrico.....	33
Figura 14 Curva de titulação, norma versus volume adicionado de HCl.....	35
Figura 15 Curva da segunda derivada.....	36
Figura 16 Curva de titulação, pH versus volume adicionado de HCl.....	38
Figura 17 Curva da segunda derivada.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Resultados obtidos dos valores RGB a partir das imagens digitais	34
Tabela 2 Titulação potenciométrica.....	37
Tabela 3 Resultados da determinação do lansoprazol pelos métodos DIB e potenciométrico.	40

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Geral	14
2.2 Específicos.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Propriedades físico-químicas do lansoprazol.....	15
3.2 Histórico do fármaco	15
3.3 Doenças ácido-pépticas	16
3.4 Mecanismo de ação do lansoprazol	18
3.5 Métodos de referência para determinação de lansoprazol	20
3.6 Titulação de neutralização.....	21
3.7 Método analítico Baseado em Imagens Digitais.....	22
4 MATERIAIS E METÓDOS.....	26
4.1 Reagentes, soluções e amostras	26
4.2 Equipamentos.....	26
4.4.2 Procedimento para titulação por imagens digitais.....	29
4.7 Determinação do teor de lansoprazol por imagens digitais	31
4.8 Determinação do teor de lansoprazol por Potenciometria	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO	41
7 REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

1.1 Caracterização da problemática

Desde a sua introdução no mercado há quase duas décadas, os inibidores da bomba de prótons (IBP) revolucionaram o tratamento da doença refluxo gastroesofágico (FASS et al., 2005). Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, pois estes combinam um alto nível de eficácia juntamente com uma baixa toxicidade (FORGACS; LOGANAYAGAM, 2008). Estes agentes inibem seletivamente e irreversivelmente a bomba de prótons (H^+/K^+ -ATPase) através de ligação covalente por pontes dissulfetos (SACHS et al., 1995). Os medicamentos desta classe incluem o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol (STEDMAN; BARCLAY, 2004).

Devido à alta incidência de distúrbios gastroduodenais e os fármacos inibidores da bomba de prótons serem os mais prescritos e usados muitas vezes empiricamente (prescritos ou automedicação) relacionado ao seu baixo custo de aquisição é necessário uma avaliação físico-química as quais são fundamentais para a monitoração e identificação de possíveis alterações para a verificação dos dados da rotulagem estão de acordo com as legislações vigentes (WYSZOMIRSKA et al., 2009; SOHAILY; DUGGAN, 2008).

Para a determinação de lansoprazol diferentes métodos analíticos são reportados na literatura tais como: métodos cromatográfico, potenciométrico e espectrofotométrico usualmente, estas técnicas utilizam equipamentos de custo relativamente alto, suas análises são demoradas e consomem quantidades elevadas de reagentes (SCHMIDT JR; MELCHERT, 2011; BOSCH et al., 2007; MOUSTAFA, 2000).

Os métodos oficiais para doseamento sugerido pela Farmacopeia Europeia (2012) são titulações ácido-base, em que um titulante reage com um analito, com determinação do ponto final potenciometricamente e a cromatografia em fase líquida de alta eficiência.

A titulação envolve a observação visual da mudança de coloração da solução usando um indicador para detecção do ponto final (CARDWELL et al., 1991).

A titulação potenciométrica, segundo Wang (2006), é uma técnica eletroanalítica que fornece informações sobre a composição de uma amostra. Nela a informação analítica é dada pelo potencial que se desenvolve entre dois eletrodos. Um destes eletrodos é o de referência e o outro é chamado de indicador, sendo ambos imersos em solução do analito.

As titulações potenciométricas apresentam algumas desvantagens tais como: (i) requerem equipamento especial; (ii) são de execução mais demorada do que as titulações convencionais baseadas no uso de indicadores; (iii) são invasivas, pois necessitam que o sensor esteja em contato com a amostra a ser analisada, e assim a relação entre o volume de amostra e as dimensões dos sensores é um fator determinante para a qualidade dos resultados; e (iv) fragilidade dos eletrodos (OHLWEILER, 1981; COSTA et al., 2015).

Atualmente, há grande interesse no desenvolvimento de métodos analíticos rápidos e de baixo custos que forneçam parâmetros apropriados para análises quantitativas de fármacos. Tais métodos são importantes para análises de rotina durante o controle de qualidade e também no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas (RUELA; ARAÚJO; PEREIRA, 2009).

A necessidade de procedimentos analíticos que visem à redução dos custos e acréscimo do número de análises justifica um grande interesse no desenvolvimento e aplicação da análise eletroanalítica nestes últimos anos (COUTO; MONTENEGRO, 2000).

Uma alternativa que pode minimizar estes inconvenientes é a utilização de metodologia baseada em imagens digitais. Métodos baseados em imagens digitais vêm sendo utilizados como uma alternativa satisfatória para determinações quantitativas em química analítica (GAIÃO et al., 2006). Esta metodologia emprega o sistema de cor RGB (do inglês: *Red-Green-Blue*) onde os valores individuais das cores primárias variam de 0 a 255 (8 bits) (LIMA et al., 2012). Essas imagens podem ser capturadas a partir de *scanner*, *webcam* e câmeras digitais com sensores baseados em CCDs (do inglês: *Charge-Coupled Devices*) ou em CMOS (do inglês: *Complementary Metal-Oxide Semiconductor*) (BYRNE et al., 2000).

Neste trabalho, propõe-se uma metodologia baseada em imagens digitais para a determinação de lansoprazol por intermédio de titulação ácido-base. Utilizou-se uma *webcam* para a obtenção das imagens digitais como descrito por Gaião et al. (2006).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Desenvolver metodologia baseada em imagem digital (DIB) obtida com *webcam* para determinação de lansoprazol em formulações farmacêuticas.

2.2 Específicos

- Montar um sistema de detecção com uma *webcam* para obtenção das imagens digitais produzidas durante as análises.
- Relacionar as imagens digitais com os valores de teor de lansoprazol.
- Comparar os resultados obtidos com o DIB com aqueles usando a potenciometria na determinação do lansoprazol.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Propriedades físico-químicas do lansoprazol

O lansoprazol pode existir na forma de sal sódico como alternativa para aumentar a solubilidade e biodisponibilidade.

O lansoprazol (Figura 1), quimicamente conhecido como 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroétoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol apresenta-se como um pó branco ou castanho, inodoro, higroscópico. Praticamente insolúvel em água e solúvel em álcool, acetato de etila, diclorometano, acetonitrila e éter. O ponto de fusão é de 178 a 182°C. Possui peso molecular de 369,4 g/mol, é uma base fraca com $pK_{a1} = 3.83$; $pK_{a2} = 0.62$. O fármaco é sensível ao calor, umidade, luz, solventes orgânicos, e extremamente ácido-lábil, se decompondo rapidamente em $pH < 4,0$. Em condições alcalinas apresenta maior estabilidade (SPENCER; FAUDS, 1994; YENICELI; DOGRUKOL-AK; TUNCEL, 2004; ROCHE, 2006; PHYSICIANS' DESK REFERENCE®, 2003).

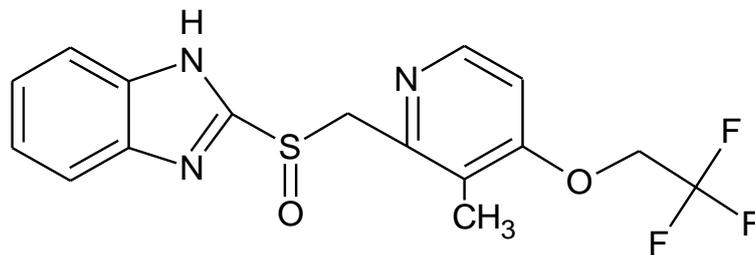


Figura 1 Fórmula estrutural do lansoprazol
FONTE: VANZOLINI, 2009

3.2 Histórico do fármaco

O lansoprazol, um derivado benzimidazol, é um inibidor potente da bomba de prótons e da secreção ácida gástrica (AGNIHOTRI et al., 2007). A primeira droga descoberta do grupo benzimidazol foi o omeprazol com importantes propriedades antiúlceras sendo o primeiro inibidor seletivo da H^+/K^+ -ATPase gástrica (SILVA, 2010).

Outros análogos do omeprazol, com distintos substituintes nos anéis piridínicos e benzoimidazólicos foram desenvolvidos (BRUNI, 2000). Há cinco membros dessa família disponíveis comercialmente como: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol e o esomeprazol (VAKIL; FENNERTY, 2003).

Os inibidores da bomba de prótons possuem como grupamento farmacofórico o 2-piridilmetilsulfinilbenzimidazol (Figura 2). Atualmente, todos os fármacos inibidores da bomba de prótons existentes no mercado contêm esta estrutura como base e diferem apenas na natureza dos substituintes colocados sobre os anéis de piridina e benzimidazol (ROCHE, 2006).

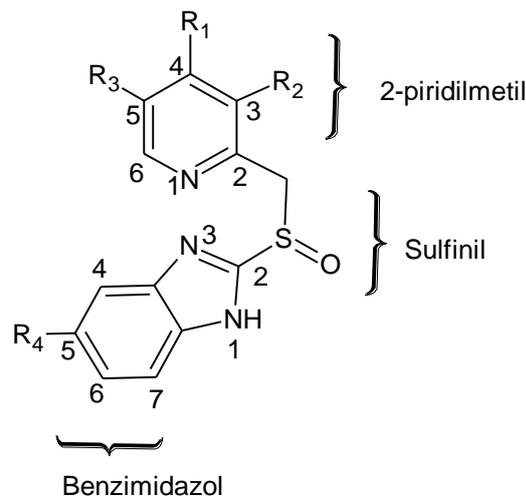


Figura 2 Grupamento farmacofórico dos inibidores da bomba de prótons
 FONTE: ROCHE, 2006

Como eles suprimem a secreção ácida com mais eficácia que os antagonistas dos receptores H₂, são amplamente utilizados para o tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo, hipergastrinemia, lesões gastrointestinais causadas por anti-inflamatórios não-esteroidais, dispepsias, como componente na terapia para infecção por *Helicobacter pylori*, Síndrome de Zollinger-Ellison, entre outros (WANNMACHER, 2004).

3.3 Doenças ácido-pépticas

As doenças ácido-pépticas afetam milhões de pessoas em todo o mundo, e têm sido uma das causas importantes de mortalidade na população. Essas doenças são transtornos nos quais o ácido gástrico e a pepsina, necessárias para o organismo durante o processo digestivo, provocam lesão nas mucosas do trato gastrointestinal quando as barreiras de proteção estão prejudicadas. A doença do refluxo gastroesofágico e a úlcera péptica são os dois principais distúrbios que afetam o trato gastrointestinal (TONDO FILHO, 2011).

3.3.1 Úlceras pépticas

A úlcera péptica é definida pela presença de lesões ulcerosas, decorrentes da ação cloridropéptica da secreção gástrica sobre a mucosa do trato gastroduodenal (FONSECA et al., 2010). A etiologia da úlcera gástrica, gastrite e úlcera duodenal ainda eram atribuídas basicamente ao desequilíbrio entre mecanismos de defesa do hospedeiro e a secreção ácida (WALT et al., 1981).

Em 1983, Warren e Marchall descobriram a presença de bacilos curvos e espiralados em íntima relação com o epitélio gástrico e descreveram as propriedades microbiológicas dessas bactérias, que foram denominadas *Helicobacter pylori* (MARCHALL; WARREN, 1984).

A identificação e isolamento da *H. pylori* proporcionou um enorme desenvolvimento nos conhecimentos acerca da úlcera péptica. A infecção gástrica pelo *H. pylori* é responsável por mais de 95% dos casos de úlcera duodenal e 80% dos portadores de úlcera gástrica (MARSHALL; WARREN, 1984).

A *H. pylori* enfraquece a mucosa protetora que envolve o estômago e duodeno, o que permite que o ácido atravesse o revestimento sensível abaixo. Tanto o ácido como a bactéria irrita o revestimento e causam uma ferida ou úlcera. *H. pylori* é capaz de sobreviver no ácido estomacal porque secreta enzimas que o neutralizam (RAHIM; AHSAN, 2012).

A infecção por *H. Pylori* no antro gástrico produz uma hipersecreção ácida através da inibição das células produtoras de somatostatina e conseqüente aumento da liberação de gastrina pelas células G do antro gástrico. Como conseqüência desta maior oferta de ácido ao duodeno, haverá o desenvolvimento de úlceras duodenais (HUNT et al., 1995; MISIEWICZ, 1995).

3.3.2 Doença do refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foi definida pelo Consenso Brasileiro como “uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes ao mesmo, acarretando variável espectro de sintomas e/ou sinais esofágicos e/ou extraesofágicos, associados ou não a lesões teciduais” (BRASIL, 2011).

Os sintomas clássicos da DRGE são a pirose e a regurgitação, intitulados de sintomas típicos. Existem também as manifestações atípicas como dor torácica, sintomas respiratórios e otorrinolaringológicos, os dois últimos considerados manifestações supra-esofágicas, uma vez que são provocadas pelo efeito do conteúdo gástrico refluído em regiões que ultrapassam o esôfago (AGUERO et al., 2007).

O diagnóstico da DRGE é realizado através de anamnese seguida de exames subsidiários como endoscopia digestiva alta, exame radiológico contrastado do esôfago, cintilografia, manometria e pHmetria de 24 horas (GUIMARÃES; MARQUET; CAMARGOS, 2006).

3.4 Mecanismo de ação do lansoprazol

O lansoprazol foi introduzido para o tratamento de processos ulcerativos e sofre bioativação dependente do pH para transformar-se na sulfenamida cíclica conforme Figura 3 (BARREIRO, 2008).

A sulfenamida cíclica espécie reativa frente a H^+/K^+ -ATPase gástrica, também conhecido como bomba de prótons é responsável pela formação do complexo covalente irreversível com a enzima que envolve uma ligação dissulfeto (LINDBERG et al., 1986). Este sistema enzimático (bomba de prótons) está localizado na membrana secretora das células parietais que estão presentes na mucosa gástrica e constituem a etapa final da secreção ácida (SILVA, 2010).

A via de ativação dos inibidores da bomba de prótons (Figura 3) começa a reação com duas protonações ($Bz-PyrH^+$) que ocorrem facilmente nas células parietais altamente ácidas. Apenas dois dos três átomos de nitrogênio do grupo farmacofórico são capazes de aceitar prótons: o nitrogênio da piridina (N1) e do nitrogênio benzimidazol duplamente ligado (N3) (ROCHE, 2006).

A protonação resulta na ativação da posição 2C (carbono 2) que será atacado pelo nitrogênio da piridina ionizado e a formação de um intermediário. Apenas o monocatión ($Bz-Pyr^+$ monocatión) que tem o nitrogênio da piridina ionizado é capaz de conduzir o ataque nucleófilo intramolecular em C2 (SACHS et al., 2010).

O intermediário rearranja-se para formar o ácido sulfênico, o qual é um reagente altamente tiofílico. O ácido sulfênico pode desidratar e formar a sulfenamida ou reagir diretamente e formar pontes dissulfeto com resíduos de

cisteína e bomba de prótons vulneráveis originando um complexo covalente inativo com o grupo sulfidril dos radicais da cisteína do domínio extracelular da enzima H^+/K^+ -ATPase (SACHS et al., 2010; ROCHE, 2006).

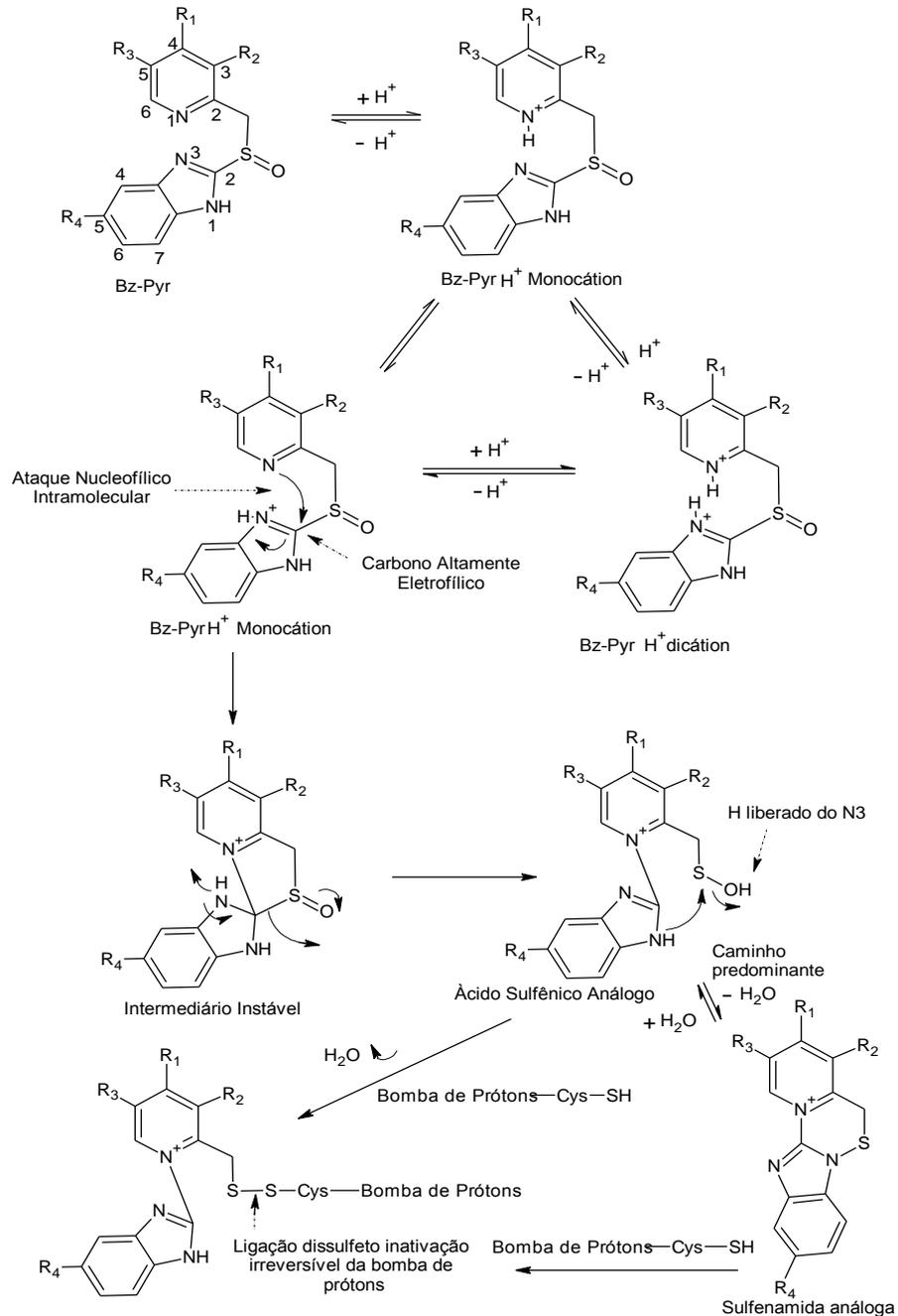


Figura 3 Mecanismo de ativação dos Inibidores da Bomba de Prótons
 FONTE: ROCHE, 2006

O lansoprazol é indicado para interromper a secreção basal de ácido gástrico, o que torna agente terapêutico muito abrangente e potente no tratamento da doença

do refluxo gastroesofágico (DRGE) e úlcera gástrica ou duodenal (LINDBERG et al., 1986).

Essas drogas são comercializadas para uso oral em cápsulas para liberação prolongada, permitindo que as drogas sejam liberadas nos grânulos do duodeno, onde são rapidamente absorvidas e ganham a circulação sanguínea (SILVA, 2010).

Se as estruturas dos fármacos inibidores da bomba de prótons não fossem revestidas ao encontrarem o ácido gástrico no lúmen do estômago imediatamente depois administração oral, eles seriam ativados muito cedo e reagiriam não seletivamente com resíduos de cisteína das proteínas encontradas no estômago. No entanto, quando protegido com revestimento entérico, a droga não será liberada a partir da formulação até chegar ao intestino (SILVA, 2010; ROCHE, 2006).

3.5 Métodos de referência para determinação de lansoprazol

O método oficial para doseamento sugerido pela Farmacopeia Europeia (2012) é a titulação com determinação do ponto final potenciometricamente, e a cromatografia em fase líquida de alta eficiência.

Mas, na literatura vários trabalhos utilizando as metodologias preconizadas e outros métodos desenvolvidos para a determinação do lansoprazol são relatados. A seguir são mostrados alguns desses métodos.

Yeniceli et al. (2004) determinaram o lansoprazol em cápsulas farmacêuticas por meio de análise por injeção em fluxo com detecção de UV (ultravioleta). O método foi aplicado para as cápsulas farmacêuticas e obtiveram bons resultados.

Yardimci e Özaltın (2001) desenvolveram estudos eletroquímicos (voltametria cíclica e de corrente contínua) e análise por polarografia de pulso diferencial de lansoprazol em produtos farmacêuticos. Os dados obtidos a partir de preparações comerciais (cápsulas) foram comparados com os resultados de um método espectrofotométrico publicado e não houve diferença estatisticamente encontrada.

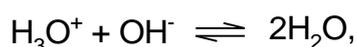
Moustafa (2000) determinou pelos métodos espectrofotométricos dois inibidores irreversíveis da bomba de prótons, lansoprazol e pantoprazol sódico sesqui-hidratado. Os métodos proposto obtiveram boa exatidão e precisão, comparados estatisticamente com os métodos relatados na literatura.

Avgerino et al. (1998) determinaram o lansoprazol em fluidos biológicos e em formulações farmacêutica por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de UV. O método obteve resultados satisfatórios e foi aplicado com sucesso em um estudo de farmacocinética de lansoprazol em humanos.

3.6 Titulação de neutralização

Titulação é o processo de adição de quantidades discretas de um dos reagentes, geralmente com o auxílio de uma bureta, no meio reacional para quantificar alguma propriedade. Quando se pretende encontrar uma concentração, a titulação é um procedimento analítico e, geralmente, são feitas medidas de volume, caracterizando as titulações volumétricas (TERRA; ROSSI, 2005).

A titulação ou volumetria de neutralização (ou ácido-base) é uma técnica de análise quantitativa baseada na reação entre os íons H_3O^+ e OH^- :



cuja extensão é governada pelo produto iônico da água (BACCAN et al., 2004). O sucesso desta técnica depende da capacidade de detectar o ponto final (ATKINS, 2006).

Na titulação de neutralização, o ponto final de titulação é indicado por uma mudança brusca de pH, a qual pode ser visualizada com o auxílio de um reagente indicador ou de um eletrodo de pH através do uso das curvas de titulação (COSTA et al., 2015)

Os indicadores ácidos/bases são compostos orgânicos de elevado peso moleculares, geralmente ácidos e bases fracos, cuja forma não dissociada difere da cor de sua base ou ácido conjugado e mudam gradualmente de coloração dentro de uma faixa estreita da escala de pH, conhecida como zona de transição, sendo que o intervalo de viragem do indicador é representado pela Equação 1 (SKOOG et al., 2006).

$$\text{pH} = \text{pK} \pm 1 \quad (1)$$

Para a seleção dos indicadores é necessário conhecer o valor do pH do ponto final, calculado pela Equação 1 e fornecido em tabelas de indicadores (HARRIS, 2008). A transição é facilmente observada quando uma forma base ou ácido muda de coloração. Por essa razão, na titulação do lansoprazol utilizou-se o azul de

bromofenol que apresentam viragem na faixa ácida, a mudança da cor do meio, de azul para amarelo.

O azul de bromofenol (3,3,5,5 - tetrabromofenolsulfonofaleína) atua como indicador de pH que vira entre o pH 3,0 e 4,6 de amarelo a azul-violeta, respectivamente. A reação responsável pela mudança de cor é totalmente reversível de acordo a figura 4 (BRASIL, 2010).

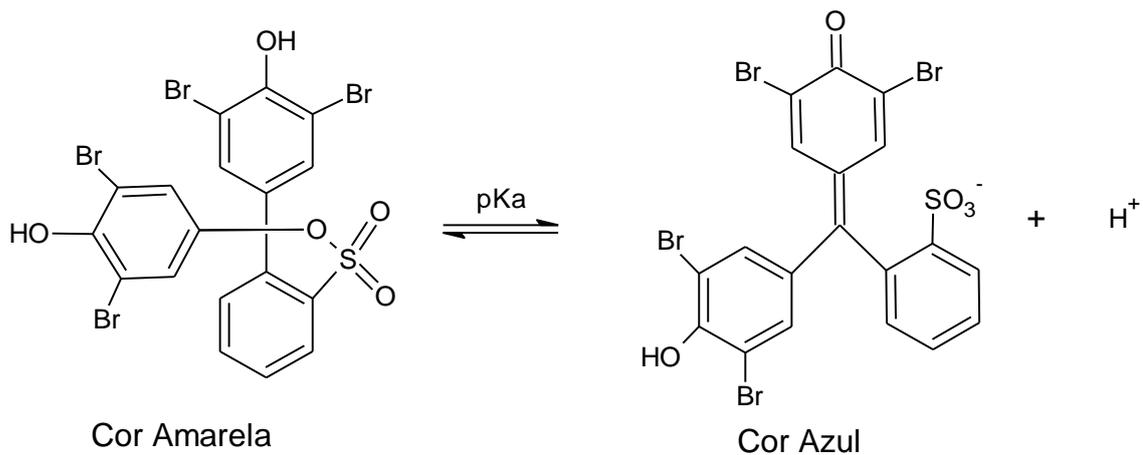


Figura 4 Equilíbrio ácido-base do corante azul de bromofenol
 Fonte: PREVIDELLO et al., 2006.

O peso molecular do azul de bromofenol é em torno de 670,02 g/mol. Apresenta-se como um sólido, normalmente em pó de cor amarelo-alaranjado claro. É muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em etanol e facilmente solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos (BRASIL, 2010).

3.7 Método analítico Baseado em Imagens Digitais

Métodos baseados em imagens digitais vêm sendo utilizado como uma alternativa para a determinação quantitativa em química analítica (ANDRADE et al., 2012). Este método é baseado na análise das cores primárias vermelho (R, *red*), verde (G, *green*) e azul (B, *blue*) que formam o sistema RGB obtidas a partir de dispositivos digitais (CHOODUM; DAEID, 2011).

Os dispositivos digitais utilizados são *scanner*, *webcam* e *cameras* digitais com sensores baseados em CCDs (do inglês: *Charge-Coupled Devices*) ou em

CMOS (do inglês: *Complementary Metal-Oxide Semiconductor*) (BYRNE et al., 2000).

O modelo RGB é baseado em um sistema de coordenadas cartesianas, que pode ser visto como um cubo onde três de seus vértices são as cores primárias, outros três as cores secundárias, o vértice junto à origem é o preto e o mais afastado da origem corresponde a cor branco, conforme ilustra a figura 5. Neste modelo, a escala de cinza se estende através de uma linha (a diagonal do cubo) que sai da origem (preto) até o vértice mais distante dela (branco). Por conveniência, geralmente assume-se que os valores máximos de R, G e B estão normalizados na faixa de 0 a 1 (MARQUES FILHO, 1999).

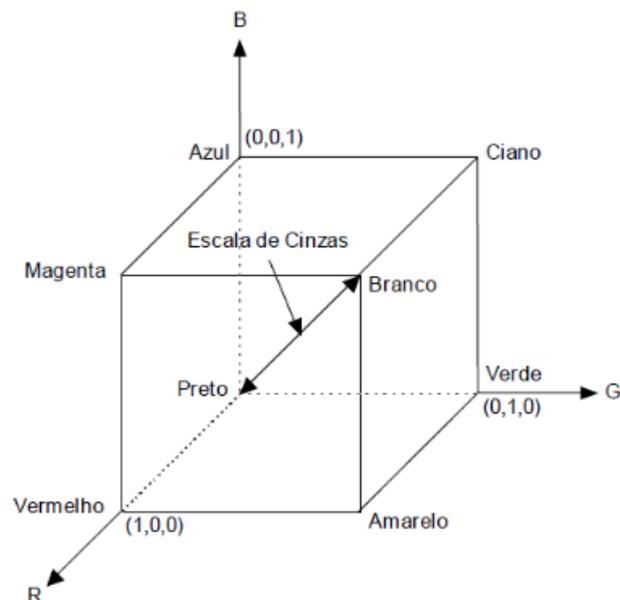


Figura 5 Sistema de cores RGB
 FONTE: MARQUES FILHO, 1999

Neste cubo, cada eixo representa a contribuição de uma cor primária com intensidades variando na faixa 0 a 255 (8 bits) na formação das demais cores, ou seja, com 256 níveis de intensidade totalizando 16,7 milhões de cores (LYRA, 2008).

A cor é gerada pela combinação de vários comprimentos de onda luminosa, por isso a combinação de duas cores aditivas primárias produzirá uma cor secundária, conforme o diagrama mostrado na figura 6. No modelo RGB a cor branca é gerada pela adição das cores primárias vermelha, verde e azul. A cor preta indica que nenhuma luz está sendo transmitida. As cores secundárias, ciano,

magenta e amarelo, são as cores combinadas ao vermelho, verde e azul, respectivamente (PEDRINI, 2008).

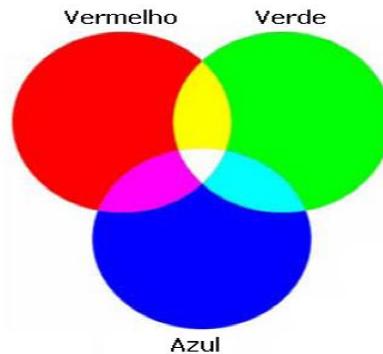


Figura 6 Sistemas de cores aditivas
FONTE: LYRA, 2008

A metodologia, utilizando imagens digitais, realiza processo análogo ao espectrofotômetro em que um feixe de radiação P_0 (barra de radiação) incide no recipiente de amostra sofrendo uma absorção parcial e retorna para o sensor que determina qual a cor resultante (P) (GOMES et al., 2008). As diferentes combinações dos valores individuais das cores primárias simulam todas as cores existentes no espectro da região do visível, podendo calcular os valores de transmitância e conseqüentemente da absorbância (ANDRADE, 2012).

Há vários relatos na literatura de metodologia que empregam imagens digitais para determinação de fármacos em formulação farmacêuticas com modelos matemáticos desenvolvidos para a obtenção de respostas analíticas. Alguns desses trabalhos são descritos a seguir.

Choodum e Daeid (2011) utilizaram testes colorimétricos baseados em imagens digitais para a análise de anfetamina e metilanfetamina. Eles utilizaram uma câmera digital para a captura das imagens. O software utilizado para a análise das cores para obtenção dos dados analíticos foi o Adobe Photoshop. Obtiveram resultados satisfatórios usando esta metodologia com grande potencial para utilização em teste semi-quantitativo para outras drogas.

Gomes e colaboradores (2008) determinaram ácido ascórbico em formulações farmacêuticas pela digitalização das amostras com um *scanner*. Este trabalho propôs um experimento didático usando um *scanner* para a determinação de ácido ascórbico em medicamentos com base na formação do complexo azul da

Prússia. Os mesmos concluíram que os resultados foram concordantes com um método convencional espectrofotométrico e o procedimento é atraente para análise instrumental nos cursos de graduação.

Lyra et al. (2011) propuseram um método de espectrometria de emissão de chama à base de imagem digital (DIB-FES) para determinação indireta do diclofenaco de sódio, dipirona sódica e gluconato de cálcio em formas injetáveis. O método DIB-FES proposto utiliza imagens digitais obtidas a partir de uma *webcam*, com base no sistema (*Red-Green-Blue*) RGB. As curvas analíticas foram construídas com base na relação entre valores RGB e as concentrações da solução de calibração. Os resultados não mostraram diferença estatística significativa entre o método de referência e o proposto, apresentando um bom desempenho em termos de figuras de mérito LOD (limite de detecção), LOQ (limite de quantificação), faixa linear, precisão e a exatidão.

Nos últimos anos, os regulamentos mais rigorosos levaram ao aumento da demanda por parte da indústria farmacêutica para novas técnicas analíticas rápidas e simples para garantir o conteúdo de drogas e identificar medicamentos adulterados que representam risco à saúde (SONG; ZHANG, 2003; WONGWILAI et al., 2010; TÔRRES et al., 2011).

As principais vantagens do uso de sistemas digitais são a possibilidade de monitoramento em linha e a capacidade de avaliar parâmetros como textura, intensidade das cores e a sua distribuição na superfície (ANDRADE et al., 2012). O desenvolvimento de novas metodologias capazes de determinar a concentração de fármacos em formulações farmacêuticas e em amostras biológicas são importante (BOSCH et al., 2007).

4 MATERIAIS E METÓDOS

4.1 Reagentes, soluções e amostras

Para determinação de lansoprazol foram preparadas as seguintes soluções: tetraborato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) 0,050 mol/L; ácido clorídrico (HCl) 0,1 mol/L; vermelho de metila 0,2% e azul de bromofenol 0,4 %.

Primeiramente preparou-se 500 mL de HCl 0,1 mol/L. E posteriormente preparou-se 250 mL da solução de tetraborato de sódio 0,050 mol/L e a solução indicadora de vermelho de metila 0,2%. O tetraborato de sódio 0,050 mol/L foi utilizado apenas para a padronização da solução estoque de HCl 0,1 mol/L através da titulação utilizando o vermelho de metila como indicador utilizando metodologia convencional. Este procedimento foi realizado em triplicata e todas as soluções foram preparadas a partir de reagentes P.A com água recém-destillada.

Cerca de 0,100 mL de HCl foi utilizada para a titulação de lansoprazol hidroalcolico (1:4).

Foi utilizado cerca de três gotas de azul de bromofenol como indicador na titulação das soluções contendo o lansoprazol.

Amostras de lansoprazol de 30 mg foram adquiridas em drogarias da cidade de Itacoatiara, Amazonas, Brasil.

4.2 Equipamentos

O diagrama esquemático do sistema montado para a aquisição das imagens digitais está representado na Figura 7. Uma *WebCam* modelo Multilaser marca iMicro modelo IMC3299 foi posicionada em frente ao béquer com volume interno de 100 mL contendo 50 mL da amostra com mistura de água e etanol (1:4) e um agitador magnético modelo Color Squid impulsionava uma barra de agitação no interior do béquer foram utilizados para aquisição das imagens digitais. As soluções coloridas foram iluminadas somente pela luz produzida da *WebCam*

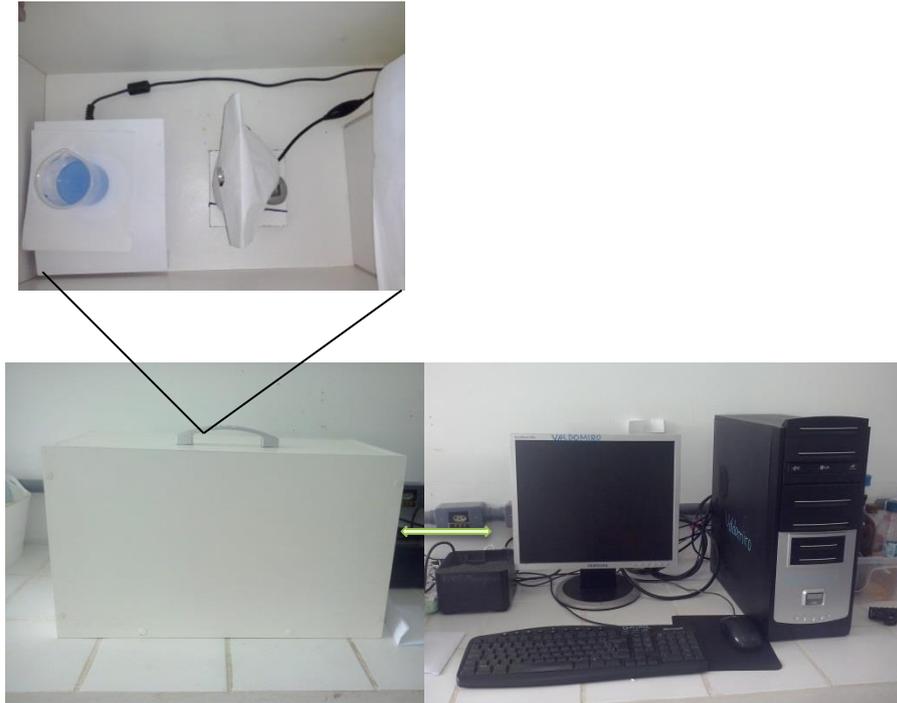


Figura 7 Sistema para medidas por imagens digitais

A fim de evitar interferências da luz ambiente, a *WebCam* e o béquer contendo a amostras foram colocados em uma caixa de madeira com aproximadamente 53 x 28 x 30 cm. Para proporcionar uma iluminação uniforme e para reduzir o brilho e reflexão especular das paredes internas da caixa estas paredes foram cobertas com uma camada de papel branco.

A *WebCam* foi conectado à porta USB de um microcomputador com processador Intel Duo Core (2,4 GHz, 2 MB L2 cache e 2 Gb de memória) e configurado para capturar imagens digitais com resolução espacial de 320 pixels x 240 pixels. As imagens foram capturadas e armazenadas como arquivos ".jpg" usando o software fornecido pelo fabricante da *WebCam*.

Para as medidas por potenciometria o sistema era composto de um pHmetro marca Hanna Instruments modelo HI 2221; um agitador magnético e um recipiente para a amostra (Becker), Figura 8.



Figura 8 Sistema para medidas por potenciometria

4.3 Abertura das amostras

Foram analisadas cinco amostras de lansoprazol em cápsulas contendo 30 mg do fármaco. Estas amostras foram nomeadas de A, B, C, D e E.

Antes de iniciar as titulações, as microcápsulas foram removidas de seu encapsulamento manualmente conforme mostra o diagrama esquemático na Figura 9.



Figura 9 Abertura das cápsulas

4.4 Doseamento

4.4.1 Método de referência

Pesou-se, aproximadamente, cerca de 0,300 g dos grânulos retirados das cápsulas e dissolveu-se em 50 mL da mistura de água e etanol (1:4). Adicionou-se três gotas do indicador azul de bromofenol 0,4%. Titulou-se com ácido clorídrico 0,1 mol/L adicionando-se progressivamente 0,100 mL do titulante com auxílio de uma micropipeta de 200 μ L automática até a mudança da coloração. Uma leitura era feita a cada volume de titulante adicionado e os dados armazenados em uma planilha,

segundo metodologia modificada da Farmacopeia Europeia (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2012). Determinou-se o ponto final potenciométricamente. A titulação foi realizada em triplicata para cada amostra apenas uma cápsula foi analisada por vez.

4.4.2 Procedimento para titulação por imagens digitais

Pesou-se, aproximadamente, cerca de 0,300 g dos grânulos retirados das cápsulas e dissolveu-se em 50 mL da mistura de água e etanol (1:4). Adicionou-se três gotas do indicador azul de bromofenol 0,4%. Titulou-se com ácido clorídrico 0,1 mol/L adicionando-se progressivamente 0,100 mL do titulante com auxílio de uma micropipeta de 200 μ L automática até a mudança da coloração. Para as medidas por imagens digitais, uma imagem era capturada para cada volume de titulante adicionado e armazenadas no microcomputador (GAIÃO et al., 2006). Determinou-se o ponto final através da titulação DIB.

4.5 Programa computacional

As imagens digitais obtidas durante a titulação DIB do lansoprazol foram tratadas com a utilização do *software ImageJ* que é um programa escrito em *Java* de processamento de imagem de domínio público. Este software está disponível no site www.imagej.net para download gratuitamente para sistemas operacionais Windows, Mac OS e Linux. Sua interface é mostrada na figura 10.

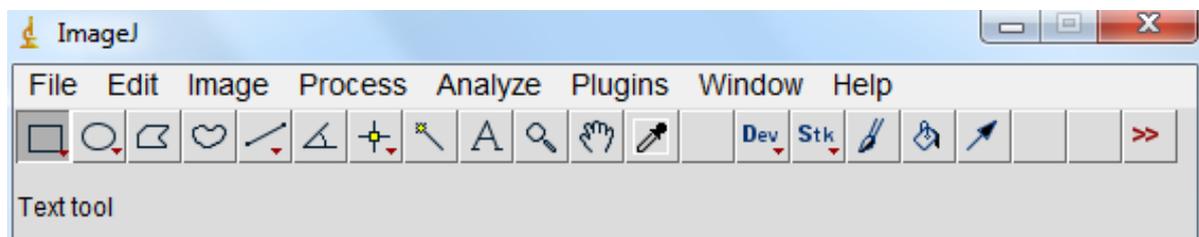


Figura 10 Interface do software ImageJ

Este software pode exibir, editar, analisar, processar, salvar e imprimir imagens de 8, 16 e 32 bits. Através deste software pode-se ler vários formatos de imagem, incluindo TIFF, GIF, JPEG e BMP. Ele pode calcular estatísticas de valor de *pixel* de seleções pré-definidas pelo usuário. Pode medir distâncias e ângulos e

criar histogramas de densidade e gráficos de perfis de linha. Ele suporta funções de processamento de imagem padrão, tais como: manipulação de contraste, nitidez, detecção de bordas e filtragem mediana.

4.6 Tratamento dos dados

O processamento das imagens digitais utilizando o *ImageJ* é realizado da seguinte forma: primeiramente abre-se o arquivo da imagem desejada e seleciona-se a região mais homogênea dessa imagem (Figura 11), as coordenadas da região selecionada são utilizadas para determinar as componentes RGB (Figura 12). A figura 12a representa a cor da solução inicial, ou seja, quando nenhum volume da solução de HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ era adicionado; e a figura 12b representa a cor da solução quando uma quantidade suficiente de HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ era adicionado até atingir o ponto final de titulação do fármaco (Figura 12c).

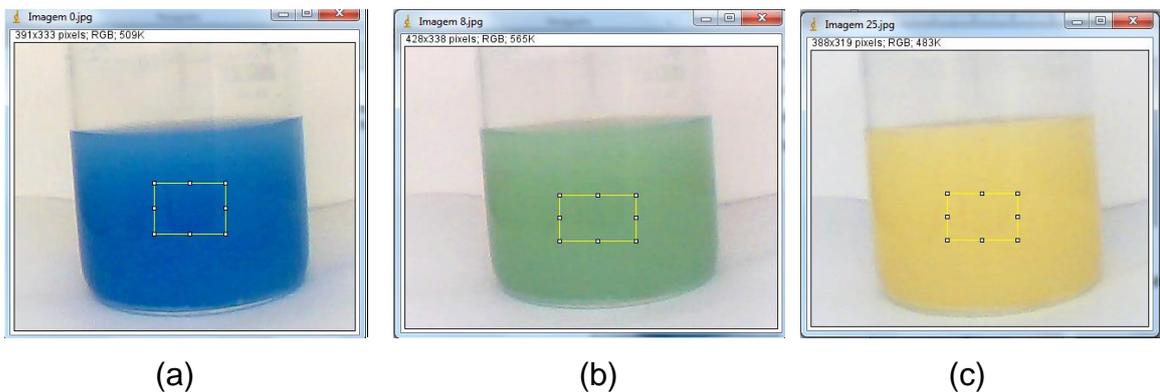


Figura 11 Interface do software ImageJ mostrando a área selecionada para obtenção de valores RGB no (a) branco e no (b) ponto de viragem (c) final da titulação

Figure 12 shows three screenshots of the ImageJ 'Results' window, displaying the mean, mode, and standard deviation values for the red, green, and blue channels of the selected regions in (a), (b), and (c).

(a) (b) (c)

Figura 12 Valores médios de RGB da figura 12 (a), 12(b) e 12 (c)

As figuras 12a, 12b e 12c mostram os valores médios e a moda de todos os pixels das regiões selecionadas nas figuras 11a, 11b e 11c respectivamente, para as componentes RGB.

4.7 Procedimento para o cálculo do valor baseado em RGB

Os valores médios das componentes RGB de cada imagem capturada durante a titulação são utilizados para calcular o parâmetro analítico, ou seja, a norma dessas componentes. A norma é calculado através da equação 2:

$$N = \sqrt{\bar{R}^2 + \bar{G}^2 + \bar{B}^2} \quad (2)$$

Onde R, G e B são os valores médios de cada componente para todos os *pixels* da região delimitada nas imagens digitais. O valor da componente R é determinado pela equação 3.

$$C = C_0 - C_i, \text{ com } i > 0 \quad \therefore C = R, G \text{ ou } B \quad (3)$$

C_0 e C_i são os valores da componente R antes e após a adição de volumes conhecidos de ácido clorídrico, respectivamente. A equação 3 também é usada para calcular os valores das demais componentes, substituindo R por G e B.

4.7 Determinação do teor de lansoprazol por imagens digitais

Para obtenção do parâmetro analítico, volume de HCl no ponto final da titulação, construiu-se uma curva dos valores da norma versus o volume de HCl adicionado durante a titulação ($N \times V_{\text{HCl}}$). Construiu-se a curva da segunda derivada da curva $N \times V_{\text{HCl}}$ e tomou-se o volume de HCl para o valor zero dessa derivada (d^2N / dV^2). Os gráficos das curvas são apresentados na **item 5**.

O teor de lansoprazol ($C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$) nas amostras foi determinado considerando-se o volume gasto de HCl no ponto final da titulação e a estequiometria da reação. A determinação foi realizada em triplicata e a equação

utilizada para calcular o teor de lansoprazol a partir do volume gasto de HCl no ponto final da titulação foi a seguinte:

$$m = MM \text{ g/mol} \times [\text{HCl}] \text{ mol/L} \times V_{\text{HCl}} \quad (4)$$

Onde:

m= massa

MM= Massa Molecular

[HCl]= concentração do HCl

V= volume gasto de HCl

4.8 Determinação do teor de lansoprazol por potenciometria

Para obtenção do parâmetro analítico, volume de HCl no ponto final da titulação, construiu-se uma curva dos valores de pH versus o volume de HCl adicionado durante a titulação (pH x V_{HCl}). Construiu-se a curva da segunda derivada da curva pH x V_{HCl} e tomou-se o volume de HCl para o valor zero dessa derivada (dpH^2 / d^2V). Os gráficos das curvas são apresentados na **Seção 5**.

O teor de lansoprazol ($C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$) nas amostras foi determinado considerando-se o volume gasto de HCl no ponto final da titulação e a estequiometria da reação. A determinação foi realizada em triplicata.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método por titulação ácido-base, desenvolvido para determinação do lansoprazol em formulação farmacêutica, foi adaptado da monografia da Farmacopeia Europeia (European Pharmacopeia, 2012). O método baseia-se na reação do lansoprazol com o ácido clorídrico, formando o ácido sulfênico e sulfenamida (Figura 13).

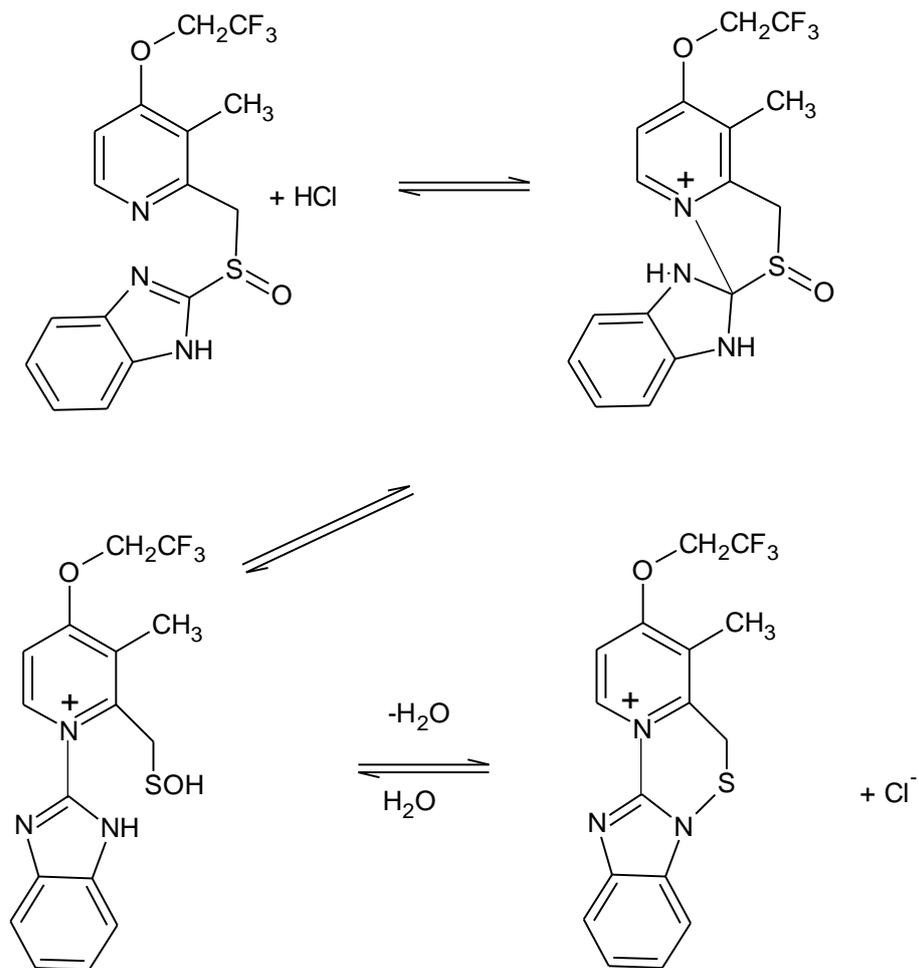


Figura 13 Equação química proposta para a titulação do Lansoprazol com ácido clorídrico

A tabela com os resultados obtidos a partir da titulação potenciométrica e os valores da norma das imagens digitais obtidas durante a titulação foram organizados de acordo com Tabela 1 e 2, respectivamente. Os valores da norma foram determinados a partir da equação 1.

Tabela 1 Resultados obtidos dos valores RGB a partir das imagens digitais

Vol. HCl (mL)	R	G	B	Norma
0,1	0	94	158	9,21
0,3	1	102	147	22,69
0,5	25	120	134	51,12
0,7	100	152	121	126,78
0,9	201	203	131	234,40
1,1	215	205	134	247,08
1,3	213	208	131	247,18
1,5	218	210	129	252,74
1,7	217	206	122	251,02
1,9	224	201	117	255,69
2,1	224	201	117	255,69
2,3	222	198	111	253,79
2,5	225	196	107	256,42

A titulação consiste em acompanhar vários estágios e determinar o ponto final da titulação através dos valores fornecidos das componentes RGB. A determinação do ponto final foi realizada através da curva de titulação que em geral é uma curva sigmoide como apresentado na figura 14.

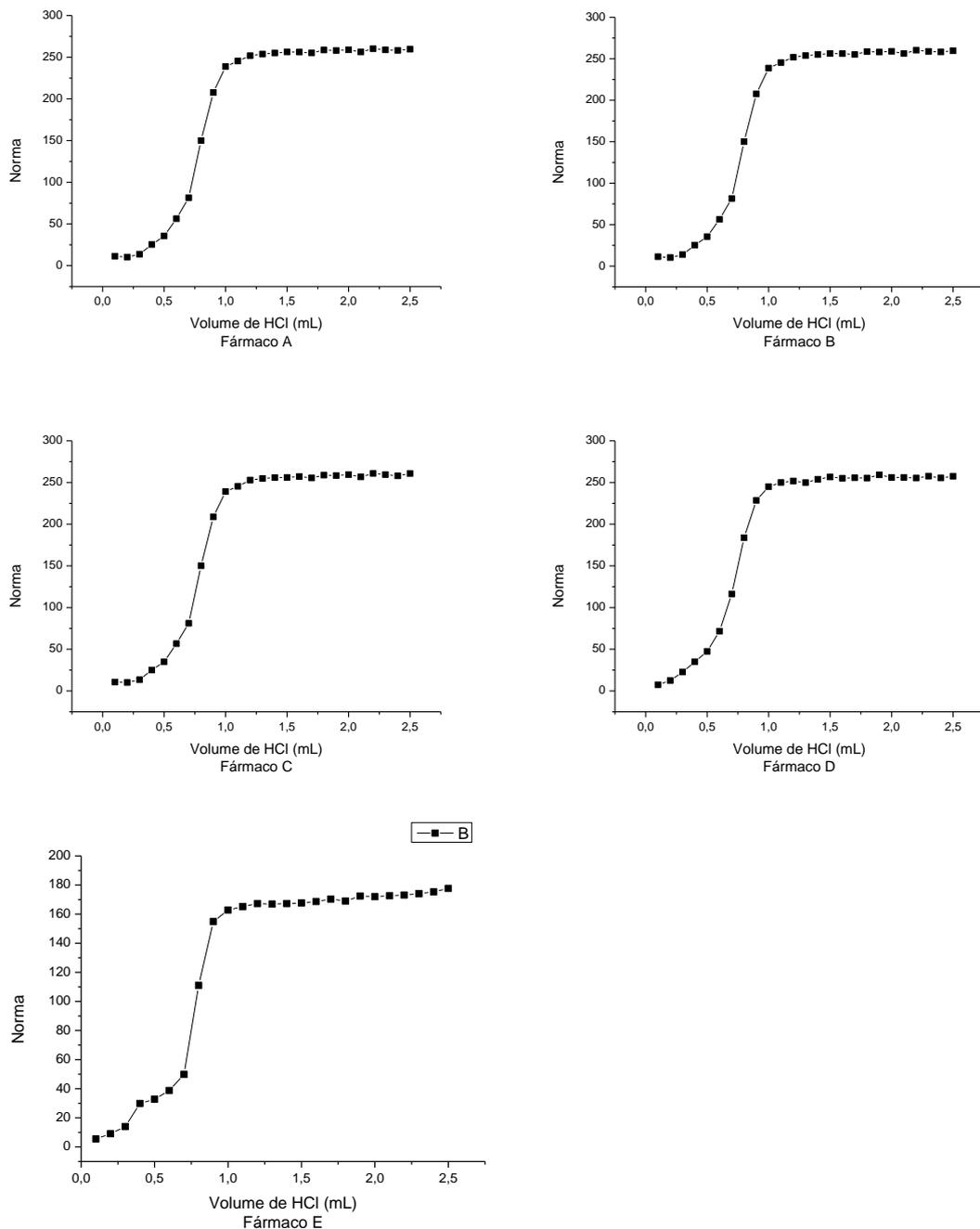


Figura 14 Curva de titulação, norma versus volume adicionado de HCl

O segmento central é onde se localiza o ponto final de titulação, sendo o ponto final da titulação obtido a partir do ponto de inflexão da curva. Para determinar com exatidão o ponto final é necessário realizar um tratamento matemático. Para isto utilizou-se o método da segunda derivada (Figura 15) da curva original (Figura 14).

A figura 15 ilustra o gráfico da segunda derivada onde o ponto final da titulação é determinado quando a curva de titulação passa pelo valor zero da derivada, ou seja, nos volumes indicados nos gráficos.

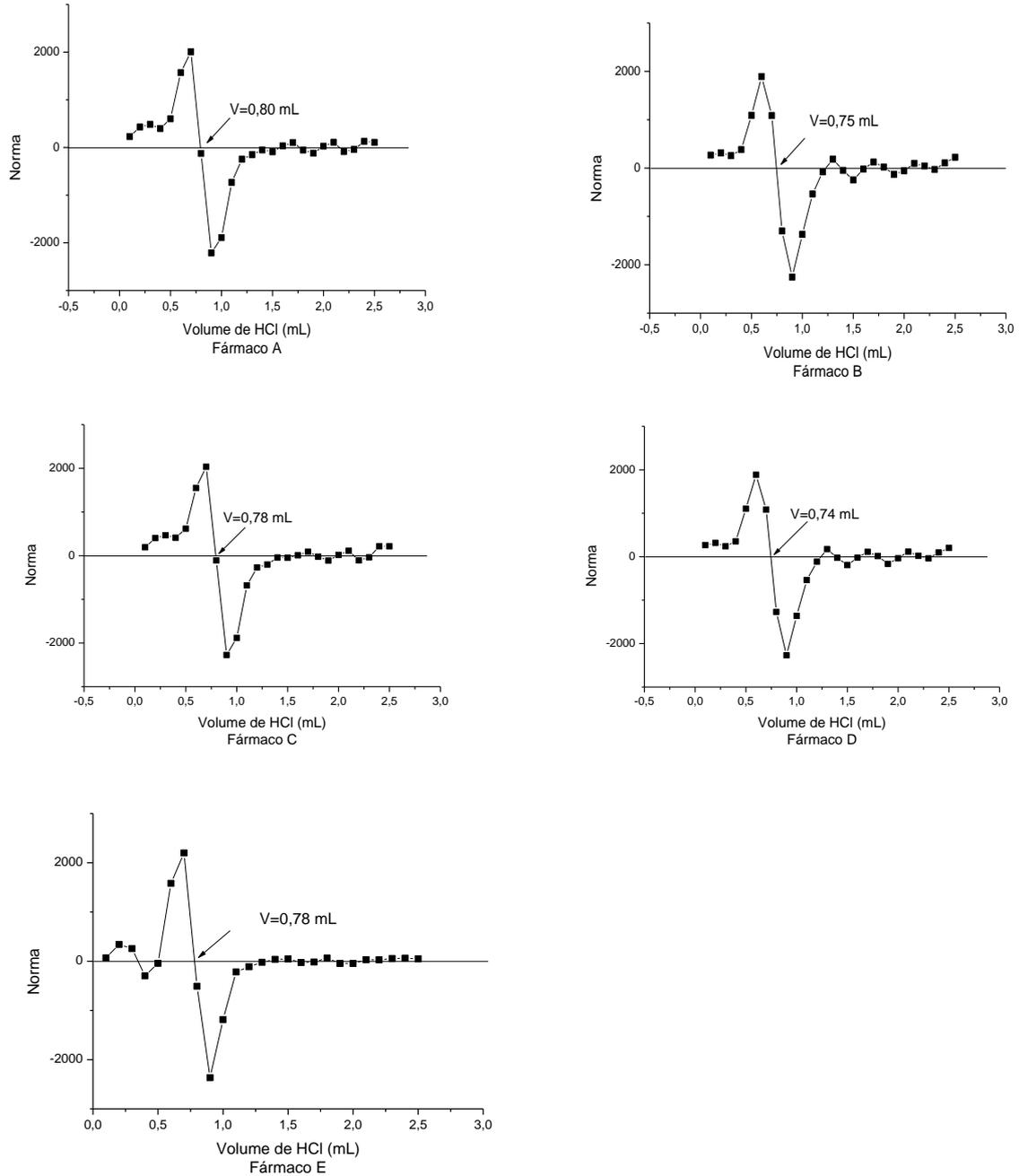


Figura 15 Curva da segunda derivada

Para determinação potenciométrica a titulação foi acompanhada monitorando-se os valores de pH quando eram adicionados volumes conhecidos da solução de

HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. A tabela 2 mostra o exemplo dos resultados experimentais obtidos da titulação da solução contendo o fármaco.

Tabela 2 Titulação potenciométrica

Vol. HCl (mL)	pH	Vol. HCl (mL)	pH
0	6,86	1,3	3,83
0,1	6,8	1,4	3,66
0,2	6,71	1,5	3,55
0,3	6,63	1,6	3,48
0,4	6,54	1,7	3,38
0,5	6,35	1,8	3,31
0,6	6,21	1,9	3,23
0,7	5,96	2	3,18
0,8	5,74	2,1	3,13
0,9	5,1	2,2	3,08
1	4,61	2,3	3,03
1,1	4,29	2,4	2,99
1,2	4,01	2,5	2,96

A figura 16 mostra o gráfico da curva de titulação que relaciona os valores de pH versus o volume de ácido clorídrico adicionado. O ponto final da titulação foi obtido, como descrito anteriormente, no ponto de inflexão da curva, ou seja, o ponto de equivalência que corresponde à quantidade suficiente de titulante adicionada para reagir com todo analito.

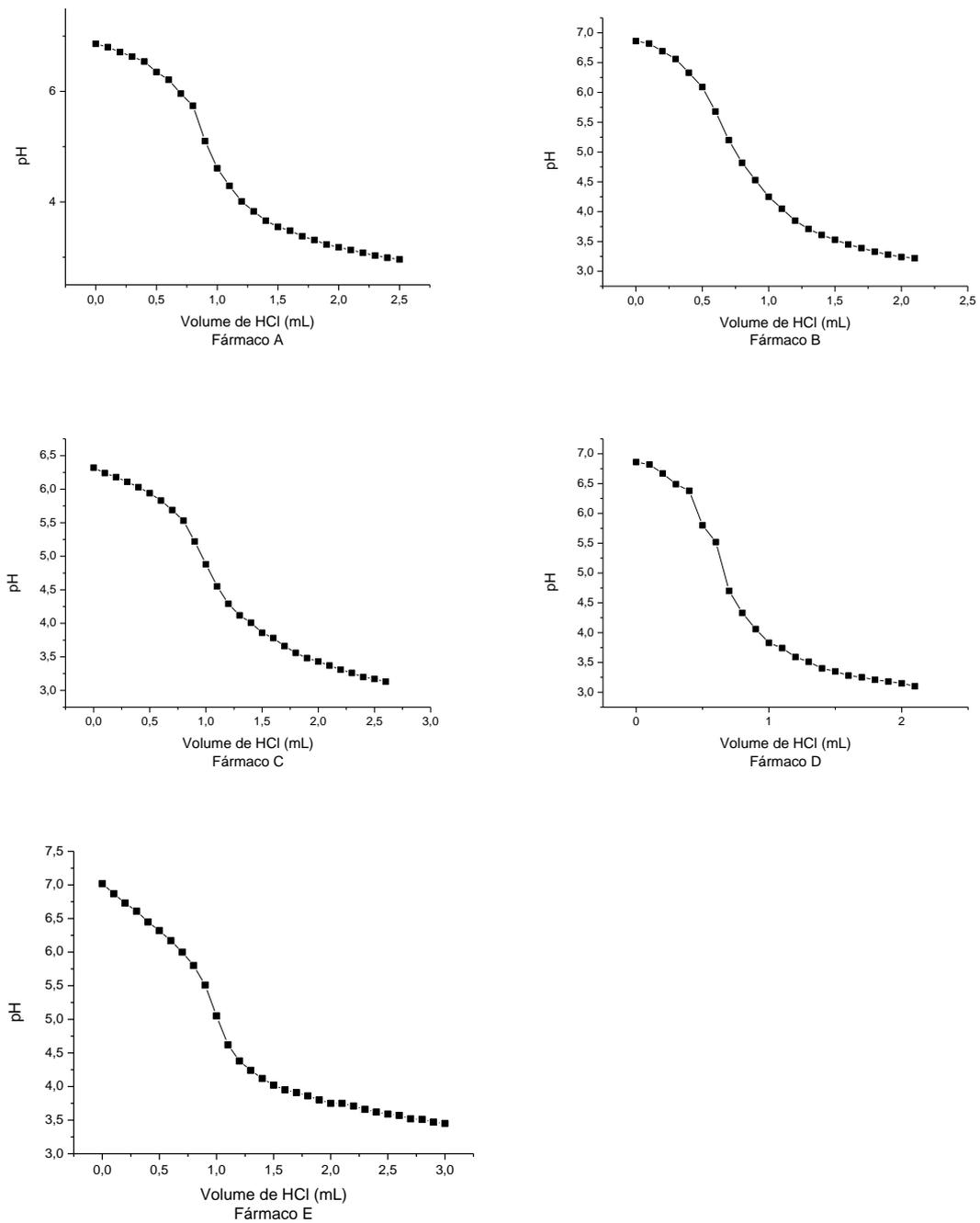


Figura 16 Curva de titulação, pH versus volume adicionado de HCl

A figura 17 ilustra o gráfico da segunda derivada onde o ponto final da titulação potenciométrica é determinado quando a curva de titulação passa pelo valor zero da derivada, ou seja, nos volumes indicados nos gráficos.

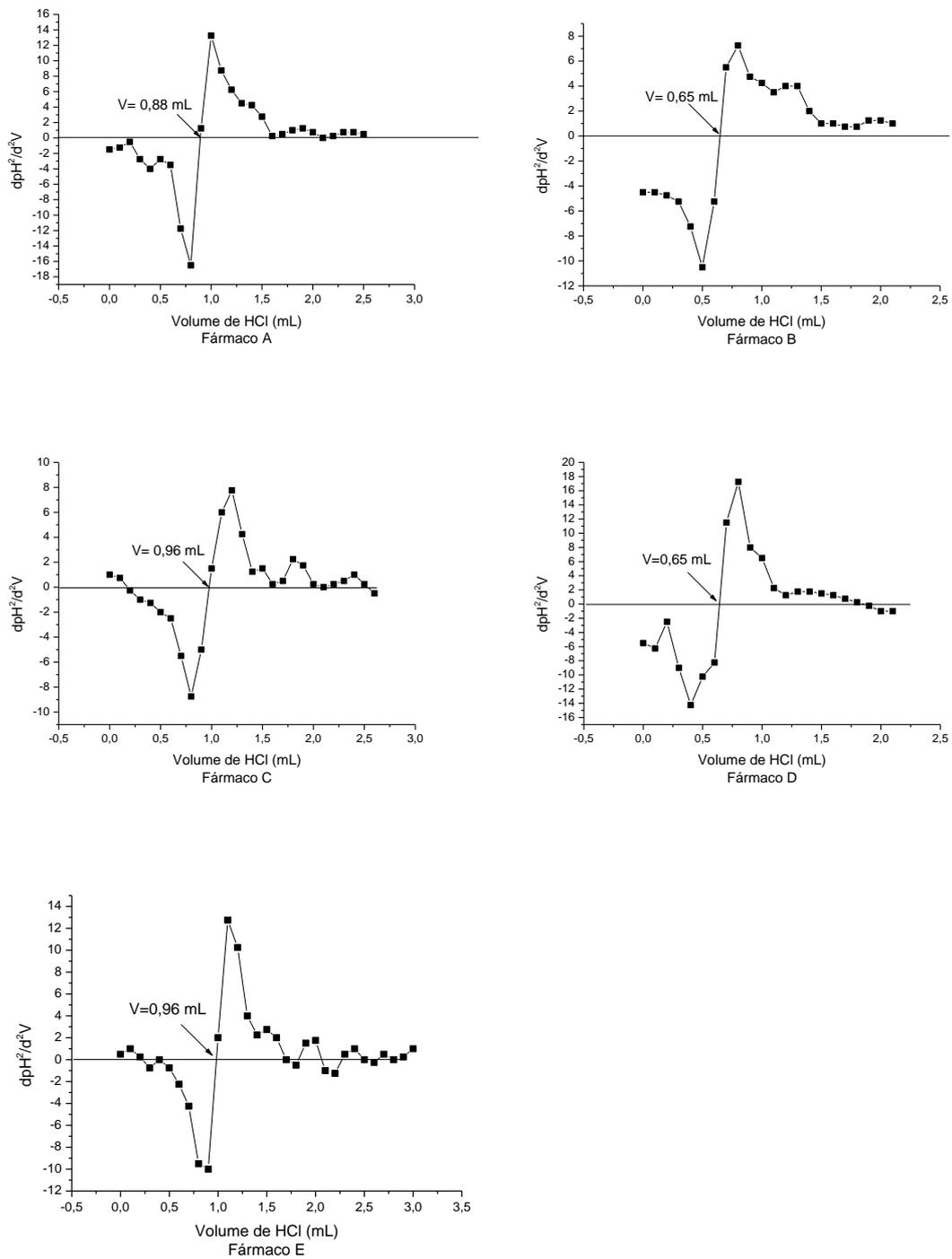


Figura 17 Curva da segunda derivada

O teor do fármaco em cada cápsula das amostras A, B, C, D e E foram calculados a partir dos volumes gastos de ácido clorídrico durante as titulações, considerando a estequiometria da reação. A tabela 3 mostra os resultados obtidos para amostras A, B, C, D e E empregando os métodos DIB e potenciométrico, respectivamente.

Tabela 3 Resultados da determinação do lansoprazol pelos métodos DIB e potenciométrico.

Amostra	Imagem Digital		Potenciometria	
	$\bar{X}_{DIB} \pm DP_{DIB}$	DPR_{DIB}	$\bar{X}_{Pot} \pm DP_{Pot}$	DPR_{Pot}
A	26,80 ± 0,17	0,65	31,63 ± 0,35	1,11
B	26,80 ± 0,17	0,65	23,20 ± 0,17	0,75
C	27,17 ± 0,74	2,71	30,80 ± 0,56	1,81
D	26,60 ± 0,00	0,00	23,23 ± 0,21	0,90
E	27,40 ± 0,56	2,03	34,70 ± 2,08	5,99

Como pode ser visto na Tabela 3, os resultados obtidos nas análises das amostras de lansoprazol utilizando titulação baseada na metodologia DIB mostraram-se próximos daqueles obtidos usando a titulação potenciométrica. Nestas análises nenhuma diferença estatística significativa no intervalo de confiança de 95 % foi verificada após aplicar o teste t emparelhado ($t_{calculado} = 0,439$ e $t_{crítico} = 2,353$). O teste de hipóteses é, usualmente, utilizado na formulação do teste t emparelhado usado para avaliar se existem diferenças sistemáticas estatisticamente significativas entre os resultados de dois métodos analíticos.

Os desvios padrão relativos utilizando a metodologia DIB, com exceção da amostra C, ficaram abaixo de 1,0 %. O mesmo ocorreu com aqueles cuja titulação foi acompanhada pela medida do pH.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi proposta uma nova metodologia para determinação do teor de lansoprazol em cápsulas. Ao comparar os resultados obtidos com a titulação realizada por DIB com aqueles obtidos por titulação potenciométrica e analisando os resultados do ponto de vista estatístico aplicando o teste *t* emparelhado, observa-se nenhuma diferença significativa para o intervalo de confiança de 95 %, entre os resultados obtidos pelas duas metodologias. Além disso, os desvios padrão relativos utilizando a metodologia DIB, com exceção da amostra C, ficaram abaixo de 1,0 %, apresentando o mesmo nível de precisão dos resultados obtidos por titulação potenciométrica.

Diante dos resultados apresentados, seja por titulação DIB, seja por titulação potenciométrica, conclui-se a titulação utilização imagens digitais apresentou-se com uma boa alternativa aos métodos existentes na literatura para determinação do teor de lansoprazol.

6.1 Propostas futuras

Para demonstrar ainda mais a viabilidade da metodologia DIB na determinação do teor de lansoprazol pretende-se:

- a) Aplicar a metodologia a outros fármacos da classe do lansoprazol

7 REFERÊNCIAS

AGNIHOTRI, N.; KAUR, H.; KAUR, N.; SAROTRA, P. Role of oxidative stress in lansoprazole-mediated gastric and hepatic protection in Wistar rats. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 26, p. 120-121, may-june. 2007.

AGUERO, G. C.; LEMME, E. M. O.; ALVARIZ, A.; CARVALHO, B. B.; SCHECHTER, R. B.; ABRAHÃO JR, L. Prevalência de queixas supra-esofágicas em pacientes com doenças do refluxo erosiva e não-erosiva. **Arquivo de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 44, n.1, p. 39-43, jan-mar. 2007.

ANDRADE, S. I. E; LIMA, M. B; BARRETO, I. S.; LYRA, W. S.; ALMEIDA, L. F. A digital image-based flow-batch analyzer for determining Al(III) and Cr(VI) in water. **Microchemical Journal**, v. 109, p. 106-111, jul. 2012.

ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente. 3. ed. Porto Alegre: Bookman, 2006.

AVGERINOS, A.; KARIDAS, T.; POTSIDES, C.; AXARLIS, S.. Determination of lansoprazole in biological fluids and pharmaceutical dosage by HPLC. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 23, n. 2, p. 329-332, 1998.

BACCAN, N.; DE ANDRADE, J. C.; GODINHO, O. E. S.; BARONE, J. S. Química Analítica Quantitativa Elementar. 3. ed. São Paulo: Edgard Blucher, 2004.

BARREIRO, Eliezer J. As bases moleculares da ação dos fármacos. 2. ed. Porto Alegre: Artimed, 2008.

BOSCH, M. E; SÁNCHEZ, A. J. R; ROJAS, F. S; OJEDA, C.B. Analytical methodologies for the determination of omeprazole: an overview. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical**, Espanha, v. 44, n. 4, p. 831-844, aug. 2007.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

BRASIL. Federação Brasileira de Gastroenterologia. Doença do refluxo gastroesofágico: diagnostico. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 5, p. 499-507. 2011.

BRUNI, A. T. Estudos teóricos aplicados à farmacologia: omeprazol e compostos análogos. 2000. 176 f. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, São Paulo, 2000.

BYRNE, L. BARKER, J.; PENNARUN-THOMAS, G.; DIAMON, D. Digital imaging as a detector for generic analytical measurements. **Trends in analytical chemistry**, Irlanda, v.19, n.8, p. 517-522, aug. 2000.

CARDWELL, T. J.; CATTRALL, R. W.; CROSS, G. J.; O'CONNELL, G. R., PETTY, J. D.; SCOLLARY, G. R. Determination of titratable acidity of wines and total acidity

of vinegars by discontinuous flow analysis using photometric end-point detection. **Analyst**, v. 116, n. 10, p. 1051-1054, 1991.

CHOODUM, A.; DAEID, N. N. Digital image-based colourimetric tests for amphetamine and methylamphetamine. **Drug Testing Analysis**, v. 3, n. 5, p.277-282, may. 2011.

COSTA, A. B.; CRUZ, D. R. N.; ALÉSSIO, K. O.; GARCIA, A. D.; ROTHMUND, K.; CARVALHO, F. S.; BARIN, J. S.; TEDESCO, L. P. Aplicação da Termografia por Infravermelho para Titulações Termométricas. **Orbital-The Electronic Journal of Chemistry**, vol. 7, n. 2, p. 196-201, 2015.

COUTO, M. C. M.; MONTENEGRO, C. B. S. M. Detectores potenciométricos para sistemas de análise por injeção em fluxo, evolução e aplicação. **Química nova**, v. 23, n. 6, p.774-784, abr. 2000.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 7. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2012.

FONSECA, C. H. M.; COSTA, J. M.; CASTRO, F. J.; OLIVEIRA, J.B.B.; VARAVALLO, M.A. Atenção farmacêutica ao paciente portador de úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*. **Revista científica do ITPAC**, Tocantins, v. 3, n. 4, p.14-26, out. 2010.

FORGACS, I.; LOGANAYAGAM, A. Overprescribing próton pump inhibitors. **British Medical Journal**, Londres, n.7634, jan. 2008. Disponível em:<http://www.bmj.com/content/336/7634/2.full>. Acesso em: 05 de agosto de 2015.

GAIÃO, E. N.; MARTINS, V. L.; LYRA, W. S.; SILVA, E. C.; ARAÚJO, M. C. U. Digital image-based titrations. **Analytica Chimica Acta**, Paraíba, v. 570, p. 283 290, jun. 2006.

GOMES, M. S.; TREVIZAN, L. C.; NÓBREGA, J. A.; KAMOGAWA, M. Y. Uso de scanner em espectrofotometria de absorção molecular: aplicação em experimento didático enfocando a determinação de ácido ascórbico. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 1577-1581, aug. 2008.

HARRIS, D. C. Análise química quantitativa. Tradução Jairo Bordinhão...[et al]. Rio de Janeiro: LTC, 2008.

HUNT, R.H; MALFERTHEINER, P; YEOMANS, N.D; HAWKEY, C.J; HOWDEN, C.W. Critical issues in the pathophysiology and management of peptic ulcer disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 7, p. 685-699, jul. 1995.

LIMA, M. B.; ANDRADE, S. I. E.; ALMEIDA, L. F. ARAÚJO, M. C. U. A digital image-based micro-flow-batch analyzer. **Microchemical Journal**, v. 106, p. 238-243, jan. 2012.

LINDBERG, P.; NORDBERG, P.; ALMINGER, T.; BRANDSTRON, A.; WALLMARK B. The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 8, p. 1327-1329, aug. 1986.

LYRA, W. S. Espectrometria de emissão em chama baseada em imagens digitais. 2008. 89 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

LYRA, W. S.; SANCHES, F. A. C.; CUNHA, F. A. S.; DINIZ, P. H. G. D.; LEMOS, S. G.; SILVA, E. C.; ARAUJO, M. C. U. Indirect determination of sodium diclofenac, sodium dipyrone and calcium gluconate in injection drugs using digital image-based (webcam) flame emission spectrometric method. **Analytical Methods**, v.3, p. 1975-1980, aug. 2011.

MARQUES FILHO, O.; VIEIRA NETO, H. Processamento Digital de Imagens. Rio de Janeiro: Brasport, 1999.

MARSHALL, B. J; WARREN, J. R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**. v. 4, n. 1, p.1311–1315, jul. 1984.

MISIEWICZ, J.J. Current insights in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection. **Eur J. Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n, 7, p. 701-703, jul.1995.

MOUSTAFA, A. A.M. Spectrophotometric methods for the determination of lansoprazole and pantoprazole sodium sesquihydrate. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 22, n.1 p. 45-58, feb. 2000.

OHLWEILER, O. A. Fundamentos da Análise Instrumental. ed. LTC. Rio de Janeiro, 1981.

PEDRINI, H; SCHWARTZ, W. R. Análises de imagens digitais: princípios, algoritmos e aplicações. São Paulo: Thomson Learning, 2008

PHYSICIANS' DESK REFERENCE. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR, p. 3200, 2003.

PREVIDELLO, B. A. F.; CARVALHO, F. R.; TESSARO, A. L.; SOUSA, V. R.; HIOKA, N. O pKa de indicadores ácido-base e os efeitos coloidais. **Quím. Nova**, vol.29, n.3, p. 600-606, 2006.

RAHIM, I. U; AHSAN, O. Frequency of Helicobacter pylori in patients of acid peptic disease. **Esculapio**. v. 8, n. 4, p. 163-166, dec. 2012.

ROCHE, V. F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v.70, n. 5, p. 01-11, oct. 2006.

RUELA, A. L. M.; ARAUJO, M. B.; PEREIRA, G. R. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação in vitro. **Química Nova**, São Paulo, v.32, n.1, p. 165-168. 2009.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; VAGIN, O.; LAMBRECHT, N.; YAKUBOV, I.; MUNSON, K. The Gastric H,K ATPase as a Drug Target: Past, Present, and Future. **J Clin Gastroenterol**, v. 41, n. 2, p.03-37, april. 2010.

SACHS, G.; SHIN, J.M.; BRIVING, C.; WALLMARK, B.; HERSEY, S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 35, n. 1, p. 277-305, 1995.

SCHMIDT JR, E; MELCHERT, W. R.; ROCHA, F. R. P. Sistema de análises em fluxo polivalente para a determinação espectrofotométrica de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 1205-1210, mar. 2011.

SENA, M. M.; FREITAS, C. B.; SILVA, L. C.; PÉREZ, C. N.; DE PAULA, Y. O. Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. **Química Nova**, São Paulo, v.30, n.1, Jan./Feb. 2007

SILVA, P. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. Fundamentos de química analítica. Editora Thomson, tradução da 8ª edição, 2006.

SOHAILY, S.A., DUGGAN, A. Long term management of patients taking proton pump inhibitors. **Australian Prescriber**, Newcastle, n. 31, p. 5-7, 2008.

SONG, Zheng-hua; ZHANG, N. In vitro detecting ultra-trace novalgine in medicine and human urine by chemiluminescence. **Talanta**, v. 60, n. 1, p. 161-170, 2003.

SPENCER, C. M.; FAULDS, D. Lansoprazole. *Drugs*, v. 48, n. 3, p. 404-430, 1994.

STEDMAN, C. A. M.; BARCLAY, M. L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 14, n. 8, p. 963-978, 2000.

TERRA, J.; ROSSI, A. V. Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais. **Quím. Nova**, vol.28, n.1, p. 166-171, 2005.

TONDO FILHO, V. J. Desenvolvimento de microcomprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol. 2011. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

TÔRRES, A. R.; DA SILVA LYRA, W.; DE ANDRADE, S. I. E.; ANDRADE, R. A. N.; DA SILVA, E. C.; ARAÚJO, M. C. U.; DA NÓBREGA GAIÃO, E. A digital image-based method for determining of total acidity in red wines using acid–base titration without indicator. **Talanta**, v. 84, n. 3, p. 601-606, 2011.

VAKIL, N.; FENNERTY, M. B. Systematic review: direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 18, p. 559-568, sept. 2003.

VANZOLINI, K. L. Métodos para a determinação enantiomérica dos fármacos omeprazol, lansoprazol e pantoprazol em águas residuais e de estuário. 2009. 138 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2009.

WALT, R. P.; MALE, P.J.; RAWLING, J.; HUNT, R.H.; MILTON-THOMPSON, G. J.; MISIEWICZ, J. J. Comparison of the effect of ranitidine, cimetidine and placebo on the 24 hours intragastric acidity and nocturnal acid secretion in the patients with duodenal ulcer. **Gut**, v. 22, p. 49-54, 1981.

WANG, J. Analytical electrochemistry. 3. ed. Canada: Willey, 2006.

WONGWILAI, W.; LAPANANTNOPPAKHUN, S.; GRUDPAN, S.; GRUDPAN, K. Webcam camera as a detector for a simple lab-on-chip time based approach, **Talanta**, v. 81, n. 3, p. 1137-1141, 2010.

WYSZOMIRSKA, R. M. A. F.; RIBEIRO, L. T.; MONTEIRO, J. S.; VIDAL, B. P. M.; MELO, R. M. P. A.; MIRANDA, C. T. Associação entre lesões da mucosa gastroduodenal e Helicobacter Pylori em pacientes com doença hepática crônica. **Arq. Gastroenterol**, vol.46, n.4, pp. 256-260, 2009.

YARDIMCI, C.; ÖZALTIN, N. Electrochemical studies and differential pulse polarographic analysis of lansoprazole in pharmaceuticals. **Analyst**, v. 126, n. 3, p. 361-366, 2001.

YENICELI, D.; DOGRUKOL-AK, D.; TUNCEL, M. Determination of lansoprazole in pharmaceutical capsules by flow injection analysis using UV-detection. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 36, n. 1, p. 145-148, sep. 2004.