



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

VALDIÊNIA MENDES AGUIAR

**ESPECTROSCOPIA NIR ASSOCIADA A DD-SIMCA COMO TÉCNICA
QUIMIOMÉTRICA PARA AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS
DE BACLOFENO**

CAMPINA GRANDE

2023

VALDIÊNIA MENDES AGUIAR

**ESPECTROSCOPIA NIR ASSOCIADA A DD-SIMCA COMO TÉCNICA
QUIMIOMÉTRICA PARA AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS
DE BACLOFENO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. José Germano Veras Neto

CAMPINA GRANDE

2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

A283e Aguiar, Valdienia Mendes.
Espectroscopia NIR associada a DD-SIMCA como técnica quimiométrica para avaliação de estabilidade de comprimidos de baclofeno [manuscrito] / Valdienia Mendes Aguiar. - 2024.
62 p. : il. colorido.

Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.
"Orientação : Prof. Dr. José Germano Veras Neto, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS. "
1. Quimiométricas. 2. NIR. 3. Baclofeno. 4. Classificação.
5. Espectroscopia. I. Título

21. ed. CDD 615

VALDIÊNIA MENDES AGUIAR


**ESPECTROSCOPIA NIR ASSOCIADA A DD-SIMCA COMO TÉCNICA
QUIMIOMÉTRICA PARA AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS
DE BACLOFENO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.


Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovada em: 08/01/2024.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. **José Germano Veras Neto** (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dr. **Felipe Hugo Alencar Fernandes**
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Profa. Dra. **Simone da Silva Simões**
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

Ao meu saudoso pai, Valdy, com a esperança de que, de algum modo, ele possa testemunhar minhas conquistas lá do céu. Expresso profunda gratidão à minha mãe, Maria, cujo amor, apoio e incentivo foram a sólida base que sustenta meus passos neste caminho.

Ao marido, Marcos, expresso minha profunda gratidão por sua paciência infinita, atenção constante e lealdade inabalável. Em todas as fases da vida, você esteve ao meu lado, oferecendo apoio incondicional tanto nos desafios acadêmicos quanto nas responsabilidades diárias em casa. Sua presença constante e seu amor são o alicerce que sustenta minhas conquistas. Agradeço por ser meu companheiro de vida e por tornar cada jornada mais significativa. Seu apoio é a luz que ilumina meu caminho. Agradeço também à minha sogra, Sileide, e ao meu cunhado, Wagner, por todo o apoio e encorajamento em cada etapa, sempre torcendo por meu sucesso.

Ao meu querido amigo Paulo, expresso minha sincera e profunda gratidão. Sua colaboração e apoio foram absolutamente essenciais em minha jornada de pesquisa. Suas valiosas contribuições não apenas enriqueceram nosso ambiente de trabalho, mas também tornaram meus dias no laboratório mais significativos e produtivos. Muito obrigado, meu amigo!

Ao meu orientador, Dr. Germano Veras, expresso profundo agradecimento pela orientação valiosa, compreensão nas tomadas de decisão e, sobretudo, pela paciência e confiança depositadas em mim ao longo desta jornada. À equipe da Alcalitech, agradeço sinceramente por disponibilizarem o equipamento fundamental para a minha pesquisa, incluindo o espectrofotômetro NIR portátil, bem como pelo auxílio no desenvolvimento da cromatografia de massas presente na metodologia.

Às colegas do LQAQ e do LABDEM, Ana Flávia, Carol, Laís e Febe, agradeço a parceria e companhia diária. Pertencer a um grupo tão formidável foi um privilégio.

Aos amigos que estiveram presentes, aceitando e apoiando minha nova versão, meu sincero agradecimento. Juntos, celebramos as conquistas e superamos desafios, fortalecendo os laços que nos unem.

RESUMO

O baclofeno, um relaxante muscular vital para o tratamento de espasmos musculares em condições neuromusculares, pode sofrer adulterações que comprometem sua eficácia e segurança. Este estudo propôs uma metodologia para a classificação do baclofeno, empregando espectrometria NIR e técnicas quimiométricas. A análise envolveu 43 lotes distintos (23 não vencidos e 20 vencidos) com a coleta de espectros frente e verso de cada comprimido. Para criar um modelo de classificação entre comprimidos vencidos e não vencidos, foi utilizado o DD-SIMCA como técnica quimiométrica, resultando na criação de um modelo global eficiente, com ênfase no prazo de validade em detrimento da marca. O pré-processamento de normalização aprimorou ainda mais a separação entre medicamentos vencidos e não vencidos. A análise detalhada demonstrou que o modelo DD-SIMCA é robusto na discriminação, mantendo alta sensibilidade, especificidade e eficiência global em 100%, independentemente da técnica de pré-processamento utilizada. A investigação dos processos de degradação forçada por temperatura e radiação, com a utilização da espectrometria de massa na identificação de produtos de degradação, revelou padrões distintos entre comprimidos vencidos e não vencidos. A condução da Análise de Componentes Principais (PCA) nesses processos evidenciou uma clara distinção entre medicamentos vencidos e não vencidos, identificando variações moleculares significativas durante a degradação térmica, com padrões específicos entre as duas categorias de medicamentos. Esses resultados contribuem significativamente para a compreensão do desempenho do DD-SIMCA na análise de medicamentos e na avaliação da estabilidade em diferentes condições, fornecendo uma base sólida para futuras melhorias e validações do modelo, essenciais para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos.

Palavras-chave: quimiométricas; NIR; baclofeno; espectroscopia; classificação.

ABSTRACT

Baclofen, a muscle relaxant vital for treating muscle spasms in neuromuscular conditions, can undergo adulterations that compromise its effectiveness and safety. This study proposed a methodology for classifying baclofen, using NIR spectrometry and chemometric techniques. The analysis involved 43 different batches (23 unexpired and 20 expired) with the collection of front and back spectra of each tablet. To create a classification model between expired and unexpired tablets, DD-SIMCA was used as a chemometric technique, resulting in the creation of an efficient global model, with an emphasis on shelf life to the detriment of the brand. Normalization preprocessing further improved the separation between expired and non-expired medications. The detailed analysis demonstrated that the DD-SIMCA model is robust in discrimination, maintaining high sensitivity, specificity, and a global efficiency of 100%, regardless of the pre-processing technique used. The investigation of the forced degradation processes by temperature and radiation, with the use of mass spectrometry to identify degradation products, revealed distinct patterns between expired and non-expired tablets. Conducting Principal Component Analysis (PCA) in these processes demonstrated a clear distinction between expired and non-expired medications, identifying significant molecular variations during thermal degradation, with specific patterns between the two categories of medications. The performance of DD-SIMCA in drug analysis and stability assessment under different conditions provides a solid basis for future improvements and validations of the model, essential to ensuring the quality and safety of drugs.

Keywords: chemometrics; NIR. baclofen; spectrometry; classification.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
2.1 BACLOFENO	9
2.2 ESTRUTURA QUÍMICA, SOLUBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DO BACLOFENO ..	10
2.3 PROCESSOS DE DEGRADAÇÃO DO BACLOFENO.....	11
2.4 TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS DE DEGRADAÇÃO ..	13
2.5 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO (NIR)	14
2.6 QUIMIOMETRIA	16
2.7 TÉCNICAS DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES.....	17
2.7.1 Análise por componentes principais.....	18
2.7.2 Modelagem suave e independente por analogia de classes	18
2 MATERIAL E MÉTODOS	20
3.1 AMOSTRAS.....	20
3.2 AQUISIÇÃO DOS ESPECTROS	20
3.3 MÉTODOS QUIMIOMÉTRICOS	20
3.3.1 Pré-processamento de Dados	21
3.3.2 Análise Exploratória de Dados e Método de Classificação.....	21
3.4 PROCESSO DE DEGRADAÇÃO POR RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA.....	22
3.5 DEGRADAÇÃO POR TEMPERATURA.....	23
3.6 ESPECTROMETRIA DE MASSA DE INFUSÃO DIRETA (DIMS).....	23
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 PRÉ-TRATAMENTO DOS DADOS ESPECTRAIS.....	25
4.2 ANÁLISE EXPLORATÓRIA POR PCA.....	27
4.3 MODELAGEM DD-SIMCA	28
4.4 DEGRADAÇÃO FORÇADA DOS COMPRIMIDOS DE BACLOFENO	33
4.4.1 Espectrometria de massa de infusão direta (DIMS).....	33
4.4.2 Degradação por Radiação.....	37
4.4.3 Degradação por temperatura.....	41
4 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) tem desempenhado um papel fundamental na pesquisa científica e na indústria farmacêutica. Essa técnica analítica baseia-se na interação da luz com as vibrações moleculares, oferecendo uma abordagem rápida, não destrutiva e versátil para a análise de uma variedade de amostras (REICH,2016). No contexto da indústria farmacêutica, o NIR tem se destacado como uma ferramenta essencial em diversas fases do processo de desenvolvimento e produção de medicamentos (GEORGE, 2021).

Uma das principais vantagens do NIR é a sua capacidade de fornecer informações em tempo real, permitindo o monitoramento contínuo de parâmetros críticos durante a produção farmacêutica. Isso contribui para a melhoria da eficiência dos processos, a redução de custos e a garantia da qualidade dos produtos finais (PU et al.,2020). Desta forma, a análise instantânea de componentes ativos, de excipientes e de impurezas possibilita ajustes imediatos, o que permite minimizar a produção de lotes fora das especificações (GUMIENICZEK et al.,2018).

Além disso, o NIR é uma ferramenta valiosa na pesquisa de novos medicamentos, permitindo a análise rápida e precisa de formulações em estágios iniciais de desenvolvimento. A capacidade de analisar amostras complexas sem a necessidade de preparação extensiva é crucial, acelerando o processo de tomada de decisões e permitindo que os pesquisadores foquem mais na inovação e na melhoria de formulações (COGIDILL et al., 2005).

Dentre os medicamentos que podem ser estudados utilizando espectroscopia NIR destacam-se aqueles à base de baclofeno, amplamente utilizados no tratamento de espasmos musculares e dores neurológicas. Este fármaco é crucial no arsenal terapêutico disponível comercialmente, proporcionando alívio para pacientes que enfrentam distúrbios neuromusculares (SOUSA et al., 2021). Sua ação baseia-se na modulação de receptores específicos do sistema nervoso, gerando efeitos relaxantes que atenuam espasmos e rigidez muscular. Más condições de armazenamento ou produção inadequada comprometem a eficácia do baclofeno, levando à persistência da dor e possíveis aumentos de dosagem, acarretando efeitos adversos.

Com isso, o objetivo deste trabalho é desenvolver um modelo de classificação eficiente para amostras de baclofeno visando diferenciar amostras vencidas das não vencidas, usando espectroscopia NIR e DD-SIMCA como técnica quimiométrica.

1.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um modelo de classificação eficiente de identificação de amostras degradadas e não degradadas de baclofeno utilizando espectrometria do infravermelho próximo (NIR) e DD-SIMCA como técnica quimiométrica.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Aplicar DD-SIMCA como técnica quimiométrica para construir modelos de classificação de amostras de baclofeno para diferenciar amostras degradadas das não degradadas.
- b) Avaliar a eficácia dos modelos de classificação construídos, comparando os resultados obtidos com os valores reais das amostras de baclofeno.
- c) Estudar a degradação forçada do baclofeno por temperatura e radiação ultravioleta utilizando espectrometria de massa.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 BACLOFENO

O fármaco baclofeno é um medicamento utilizado com frequência para o tratamento espasticidade, uma condição que é caracterizada por sucessivas contrações musculares involuntárias e rígidas que pode ser associada a lesões no sistema nervoso central, como a esclerose múltiplas, acidente vascular cerebral, lesões medulares, entre diversas outras (PINOT et al., 2018; CORELLI et al., 2016)).

O mecanismo de ação do baclofeno se deve principalmente à sua capacidade de atuar como um agonista dos receptores GABA-B de forma seletiva no sistema nervoso central (OLSEN et al., 2021). O ácido gamma-aminobutírico, ou GABA, é um neurotransmissor inibitório que desempenha um papel crucial na regulação da atividade nervosa. Os receptores GABA-B são uma classe específica de receptores encontrados nas sinapses neurais, onde o GABA normalmente se liga. Quando o GABA se liga a esses receptores, ocorre uma inibição na transmissão dos sinais nervosos, resultando em uma redução da atividade nervosa (ABE et al., 2019; KENT et al., 2020).

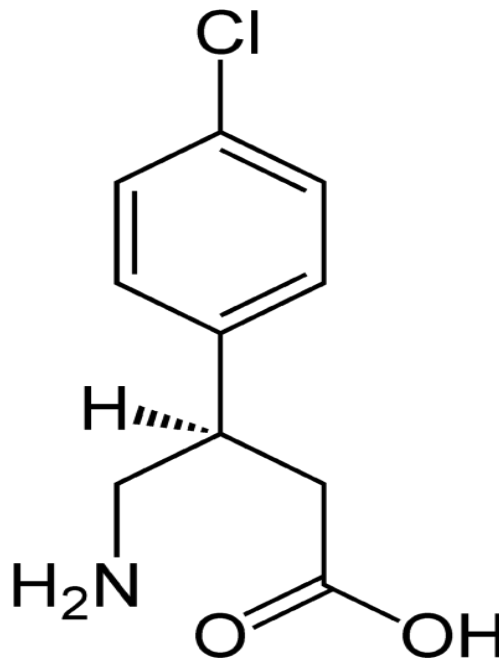
Medicamentos à base de baclofeno estão disponíveis em várias formulações, incluindo comprimidos e soluções orais, que são as formas de dosagem mais comuns (REVOL et al., 2018). No entanto, em casos graves de espasticidade, especialmente quando a administração oral é ineficaz ou causa efeitos colaterais indesejados, o baclofeno pode ser administrado por meio de bombas intratecais. Nesse método, o medicamento é diretamente infundido no espaço intratecal da medula espinhal, permitindo uma ação mais eficaz e eficiente no controle da espasticidade (SHARMA et al., 2021).

É fundamental destacar que o uso do baclofeno deve ser prescrito e supervisionado por um profissional de saúde qualificado, que avaliará as necessidades e características individuais de cada paciente. Além disso, o tratamento com baclofeno pode envolver ajustes de dosagem e monitoramento regular para garantir a eficácia e minimizar possíveis efeitos colaterais (REYNOARD et al., 2020), visto que a interrupção abrupta do tratamento ou doses inadequadas podem resultar em crises de abstinência e agravamento dos sintomas (CARVILLE et al., 2022; BRUNET et al., 2020).

2.2 ESTRUTURA QUÍMICA, SOLUBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DO BACLOFENO

O baclofeno, ácido beta-p-clorofenilgama-aminobutírico, possui fórmula molecular $C_{10}H_{12}ClNO_2$ e massa molar de 213,66 g/mol (KENT et al., 2020). Sua estrutura química aparenta-se com a do GABA, com um grupo funcional ácido carboxílico (COOH) na segunda posição da cadeia butírica, consistindo em quatro átomos de carbono e um grupo amina (NH_2). Além disso, possui grupo fenil que contém um átomo de cloro (Cl) na posição p- em relação ao grupo carboxílico (MALAPILE et al., 2021; RAMESH et al., 2017).

Figura 1. Estrutura química do baclofeno



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

O baclofeno é uma substância que apresenta solubilidade em água, o que é uma característica desejável visto que torna o baclofeno adequado para ser formulado em diversas formas de dosagem, como comprimidos, soluções orais e até mesmo para uso em bombas intratecais (YUE et al., 2017; IBRAHIM et al., 2020). Em termos da farmacocinética de absorção do fármaco, o baclofeno possui meia-vida plasmática de 3 a 4 horas (ALI et al., 2017). Este parâmetro desempenha um papel importante na compreensão de como o medicamento é processado pelo organismo (GHASEMIAN et

al., 2017) e influencia o uso clínico pois afeta a frequência de dosagem, a eficácia e a gestão clínica do medicamento (VARMA et al., 2022; SIMON et al., 2018).

Essa eliminação relativamente rápida do baclofeno do organismo também significa que os efeitos do medicamento podem ser de curta duração. Consequentemente, a aderência à programação de dosagem prescrita é fundamental para manter a eficácia do tratamento (CHEVILLARD et al., 2018; CHARTIER et al., 2018).

2.3 PROCESSOS DE DEGRADAÇÃO DO BACLOFENO

A estabilidade química do baclofeno é crucial para garantir a eficácia clínica e a segurança do tratamento. Entretanto, este fármaco é a degradação química que pode ocorrer devido a diversos fatores ambientais, químicos ou biológicos por meio da exposição à luz, temperatura e umidade elevadas (ALVAREZ-ESMORÍS et al., 2022). Estes efeitos podem promover reações oxidação, hidrólise e isomerização, dentre outras (MATTIAZZI et al., 2019) e comprometem a estabilidade do fármaco, a eficácia terapêutica e a segurança do medicamento (SALIM et al, 2018).

A degradação do medicamento pode ocorrer em várias etapas ao longo da vida útil de um fármaco, mas é especialmente relevante durante a produção e o armazenamento do medicamento (ROBINIK et al., 2019; (ALVARENGA JUNIOR et al., 2019). A influência dessa degradação no prazo de validade do medicamento é significativa, pois, à medida que ocorre a degradação, a concentração do princípio ativo diminui, levando a uma perda de potência do medicamento (ADELEYE et al., 2019; MOREIRA et al., 2020).

Portanto, condições inadequadas de armazenamento pode reduzir significativamente a vida útil do medicamento (SIMON et al., 2022) e, portanto, o monitoramento rigoroso das condições ambientais são essenciais para garantir que o baclofeno mantenha sua eficácia ao longo do tempo, proporcionando resultados terapêuticos consistentes e confiáveis para os pacientes (SAITO et al., 2022; ATASANOVA et al., 2022).

A umidade é um fator de extrema importância na degradação de fármacos, pois pode desencadear reações de hidrólise que afetam significativamente a estabilidade dos medicamentos. A hidrólise é um processo químico no qual as moléculas do fármaco

reagem com a água, resultando em modificações na sua estrutura química por quebra de ligações (ROY et al., 2018). Essas modificações podem gerar produtos de degradação que são frequentemente

inativos em termos terapêuticos ou, em alguns casos, até mesmo tóxicos para o organismo (SINGH et al., 2019; GRAF et al., 2018).

A temperatura é outro fator crucial no processo de degradação de fármacos. Muitos fármacos podem sofrer degradação térmica e levar à perda de potência do medicamento, tornando-o menos eficaz. Portanto, é fundamental manter medicamentos em temperaturas adequadas durante o armazenamento e transporte (ARDILA et al., 2021; NARAGINTI et al., 2019).

A radiação eletromagnética também desempenha um papel importante na degradação de fármacos. Isso pode resultar na formação de produtos de degradação indesejados e na perda de eficácia terapêutica. Ressalte-se que a fotodegradação é um processo crítico a ser considerado, especialmente no desenvolvimento e na estabilidade de medicamentos (PASCHALIS et al., 2016). Quando fotossensíveis as moléculas do fármaco podem sofrer reações químicas que levam à quebra das ligações químicas. O resultado é a formação de produtos de degradação que não apenas torna o medicamento menos eficaz, mas também podem ser prejudiciais à saúde do paciente (ATANASOVA et al., 2022; KRAUSE et al., 2019; SANCHES-NETO et al., 2023).

Vale destacar que a degradação de fármacos também pode levar à formação de produtos de degradação que são potencialmente tóxicos para o organismo. Esses produtos de degradação podem desencadear efeitos colaterais indesejáveis e prejudiciais, colocando em risco a segurança do paciente (NEJADNIK et al., 2018). Em alguns casos, a exposição a produtos de degradação tóxicos pode causar efeitos adversos graves, requerendo intervenção médica adicional e, em casos extremos, representando riscos à vida (APAZA-BEDOYA et al., 2018).

Portanto, o conhecimento das características de degradação de cada medicamento é fundamental para garantir que as medidas apropriadas de proteção sejam implementadas, promovendo a eficácia terapêutica e a segurança dos tratamentos farmacêuticos (BLONDE et al., 2018; FUJIOKA et al., 2012). Além disso, a instabilidade dos medicamentos também pode dificultar a padronização e previsibilidade dos tratamentos. Isso é especialmente relevante no contexto da pesquisa

clínica e do desenvolvimento de medicamentos, onde a variabilidade na estabilidade pode influenciar os resultados dos ensaios clínicos e tornar mais desafiadora a avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos (BONCIARELLI et al., 2021; SCHEPEL et al., 2019; YILMAZ et al., 2022; NGUYEN et al., 2015; ELLEPOLA et al., 2019).

2.4 TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS DE DEGRADAÇÃO

As técnicas analíticas desempenham um papel fundamental na avaliação da degradação de fármacos e são essenciais para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos ao longo do tempo. Essas técnicas permitem a identificação, quantificação e caracterização de produtos de degradação. Neste sentido, as técnicas analíticas mais comuns usadas na avaliação de degradação de fármacos (RIZZARELLI et al., 2019; RAFALSKYN et al., 2022) estão apresentadas abaixo.

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC, do inglês *High Performance Liquid Chromatography*) é uma técnica amplamente utilizada na análise de produtos farmacêuticos. Ela permite separar e quantificar os componentes de uma amostra, incluindo os produtos de degradação. A HPLC é altamente sensível e pode detectar traços de produtos de degradação, mesmo em pequenas quantidades (JAHANI et al., 2021).

A espectroscopia de absorção molecular UV-Vis é usada para analisar como a absorção de luz ultravioleta e visível varia com a concentração e a estrutura das substâncias em uma amostra. Ela é especialmente útil na avaliação da exposição à luz, permitindo a detecção de degradação fotoquímica em medicamentos sensíveis à luz (MANTELE et al., 2017).

A espectrometria de massa (MS, do inglês *Mass Spectrometry*) é uma técnica poderosa para a identificação e caracterização de produtos de degradação. Ela fornece informações precisas sobre as massas moleculares das substâncias presentes em uma amostra, permitindo a identificação de compostos desconhecidos ou produtos de degradação (BUCHBERGER et al., 2018). A cromatografia gasosa (CG, do inglês *Gas Chromatography*) é usada principalmente para analisar compostos voláteis. Embora seja menos comum na análise de produtos farmacêuticos, a GC pode ser útil para a detecção de impurezas voláteis ou produtos de degradação em determinadas formulações (SARTORE et al., 2022).

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN, do *Nuclear magnetic resonance*) é uma técnica analítica que fornece informações detalhadas sobre a estrutura molecular de compostos. Embora não seja tão comum quanto outras técnicas, a RMN pode ser usada para caracterizar produtos de degradação em casos específicos (ZOPES et al., 2018). Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR) é uma técnica não invasiva que permite análises em tempo real sem a necessidade de preparação da amostra. Ela é útil na monitorização da degradação durante o armazenamento (AFARA et al., 2021).

As técnicas analíticas não apenas ajudam na detecção de produtos de degradação, mas também fornecem informações valiosas sobre as vias de degradação, os mecanismos envolvidos e os parâmetros críticos que afetam a estabilidade do medicamento. Compreender e aplicar essas técnicas é crucial para o desenvolvimento, controle de qualidade e estudo de estabilidade de produtos farmacêuticos, garantindo que os pacientes recebam tratamentos seguros e eficazes. Elas desempenham um papel fundamental na conformidade com regulamentações rigorosas e na manutenção dos padrões de qualidade na indústria farmacêutica (GOROG et al., 2016).

Em relação à classificação de fármacos em termos de prazo de validade é crucial compreender que a confiança estrita no rótulo pode ser limitada, uma vez que o prazo indicado reflete uma previsão baseada na suposição de que o armazenamento foi adequado e as condições ambientais foram mantidas dentro dos parâmetros recomendados (ZILKER et al., 2019). Em muitos casos, a estabilidade dos fármacos ao longo do tempo é afetada por diversos fatores, sendo essencial considerar as técnicas analíticas já mencionadas para uma avaliação mais precisa (CHELCEA et al., 2022).

Neste sentido, a espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR, do inglês "*Near Infrared*") é uma alternativa viável e de baixo custo para análise de parâmetros de qualidade e de avaliação de degradação de fármacos, com possível monitoramento em tempo real de parâmetros críticos durante a produção farmacêutica (CARRUTHERS et al., 2020).

2.5 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO (NIR)

A espectroscopia NIR é uma técnica analítica que explora a região do espectro eletromagnético na faixa de comprimento de onda entre 780 e 2500 nm. A base da técnica NIR está na absorção, dispersão e reflexão da luz nessa faixa de comprimentos de onda pelas moléculas presentes na amostra. Essas interações estão diretamente relacionadas às vibrações de ligações químicas moleculares (RICCIARDI et al., 2019;

PASQUINI et al., 2018). Portanto, quando a luz passa pela amostra, as moléculas absorvem energia em frequências que são características de sua composição (FERNANDES et al., 2018; NICHOLSON et al., 2021; PHIRI et al., 2018; PASQUINI et al., 2018). Assim, esta técnica desempenha um papel fundamental na garantia de qualidade, controle de processos e descoberta em várias áreas da ciência e da indústria (MATEUS et al., 2022; CHOU et al., 2019).

A espectroscopia NIR destaca-se é valorizada por sua capacidade de fornecer informações rápidas e não destrutivas sobre a composição de amostras, tornando-a essencial para o controle de qualidade, pesquisa e desenvolvimento de produtos e processos industriais (CORTÉS et al., 2019; ZAREEF et al., 2020). Isso significa que é possível analisar substâncias

sem alterar suas propriedades físicas ou químicas, o que a torna altamente vantajosa em uma ampla variedade de campos (UEDA et al., 2019). Além disso, essa técnica não requer preparação complexa de amostras e oferece informações tanto quantitativas quanto qualitativas (GHEGUIANI et al., 2020), contribuindo para o controle de qualidade, a redução de resíduos e custos, e permitindo análises *in situ* e *in-line* (BEC et al., 2019).

No contexto da degradação, a espectroscopia NIR permite identificar e monitorar alterações moleculares decorrentes de condições ambientais adversas, possibilitando a identificação de produtos de degradação e a análise da cinética do processo (ZHANG et al., 2019). Além disso, no cenário da classificação de fármacos, o NIR tem sido empregado para diferenciar lotes, verificar a autenticidade e monitorar a qualidade de produtos farmacêuticos. A técnica é capaz de distinguir entre diferentes formulações, concentrações e formas farmacêuticas, fornecendo informações valiosas sobre a uniformidade e integridade do medicamento (FONTES et al., 2021).

Entretanto, a capacidade resolutiva da espectroscopia NIR só é possível quando técnicas quimiométricas, que utilizam ferramentas matemáticas e estatísticas, são utilizadas. Esta necessidade é imperiosa visto que os espectros NIR são complexos e associados a bandas de sobretons e de combinações de bandas espectrais fundamentais.

2.6 QUIMIOMETRIA

Quimiometria é uma área interdisciplinar que se concentra na aplicação de métodos matemáticos, estatísticos e computacionais para analisar, interpretar e extrair informações de dados químicos complexos. Ela desempenha um papel fundamental em várias áreas da química e é essencial para a pesquisa, desenvolvimento de produtos e controle de qualidade em muitas indústrias (BRERETON et al., 2018). A principal premissa da quimiometria é lidar com a natureza multivariada dos dados químicos. Muitas vezes, os conjuntos de dados químicos envolvem múltiplas variáveis que estão inter-relacionadas, tornando a análise tradicional insuficiente (SALONEN et al., 2019). A quimiometria permite a análise conjunta dessas variáveis, identificando padrões, tendências e informações ocultas nos dados (GRANATO et al., 2018).

Dentro da quimiometria, várias técnicas são empregadas, incluindo a análise de componentes principais (PCA, do inglês *Principal Component Analysis*), regressão linear multivariada (MLR, do inglês *Multiple Linear Regression*), regressão por mínimos quadrados parciais (PLS, *Partial Least Square*) e Modelagem Independente e Flexível por Analogia de Classes (SIMCA, do inglês *Soft Independent Modeling of Class Analogy*). Cada uma dessas técnicas tem aplicações específicas, como a redução da dimensionalidade dos dados, modelagem de relações entre variáveis e agrupamento de amostras semelhantes (PEREIRA et al., 2022), dentre outros procedimentos.

A quimiometria é amplamente usada em análises espectroscópicas, como a espectroscopia de infravermelho próximo (NIR), cromatografia, espectrometria de massa, entre outras. Além disso, ela desempenha um papel crucial na indústria farmacêutica, alimentícia, petroquímica e em muitos outros setores, garantindo a qualidade dos produtos, otimizando processos e facilitando a tomada de decisões informadas (PEREZ-DÍAZ et al., 2021).

Modo geral, a Quimiometria pode ser classificada em três grandes grupos de métodos, sendo um deles a calibração multivariada, que tem como objetivo a determinação quantitativa de propriedades e/ou concentração de analitos. O segundo grande conjunto de técnicas quimiométricas envolve o planejamento e a otimização de experimentos. E, por fim, os métodos de reconhecimento de padrões, que tem a finalidade de identificar similaridades e dissimilaridades entre amostras para permitir

uma visão panorâmica da relação entre amostras ou para classificar as amostras em grupos específicos.

2.7 TÉCNICAS DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES

As técnicas de reconhecimento de padrões são um campo fundamental da aprendizagem de máquina e da inteligência artificial. Essas técnicas têm como objetivo extrair informações valiosas a partir de dados complexos, identificando padrões, relações e tendências. O reconhecimento de padrões é amplamente utilizado em diversas áreas, incluindo processamento de imagens, visão computacional, processamento de linguagem natural, diagnóstico médico e muito mais (ANSARI et al., 2017).

Existem várias abordagens para o reconhecimento de padrões, e essas técnicas podem ser classificadas em duas categorias principais: supervisionadas e não supervisionadas.

a) Reconhecimento Não Supervisionado de Padrões: Nesse caso, o algoritmo não recebe informações prévias sobre as categorias ou classes dos padrões. Ele é projetado para encontrar padrões intrínsecos ou estruturas ocultas nos dados sem orientação externa (OLIVERI et al.,2019). O objetivo é descobrir agrupamentos naturais nos dados ou representações latentes que ajudem na compreensão das informações (CELEBI et al.,2016).

b) Reconhecimento Supervisionado de Padrões: Nesse cenário, o algoritmo é treinado com um conjunto de dados que já contém exemplos rotulados. Isso significa que o modelo é fornecido com informações claras sobre as classes ou categorias às quais os padrões pertencem (VILLALON et al.,2018). O algoritmo aprende a associar os padrões aos rótulos e, em seguida, pode ser usado para classificar novos padrões com base no aprendizado anterior (LOYOLA-GONZALEZ et al.,2020; MENEGHETTI et al.,2016).

O reconhecimento de padrões é usado em diversas aplicações, desde a classificação de objetos em imagens e a detecção de fraudes em transações financeiras até a análise de sentimento em textos e a previsão de tendências de mercado. Essas técnicas desempenham um papel crucial na extração de informações úteis a partir de grandes volumes de dados e no apoio à tomada de decisões em uma ampla variedade de domínios (ANSARI et al.,2017).

2.7.1 Análise por componentes principais

A PCA é uma técnica quimiométrica que desempenha um papel fundamental na redução de dimensionalidade e na análise de dados multivariados. Essa abordagem visa simplificar conjuntos de dados complexos, identificando as principais direções de variabilidade nos dados (GIULIANI et al., 2017).

Em sua essência, a PCA transforma as variáveis originais em um novo conjunto de variáveis, os chamados "componentes principais", que são combinações lineares das variáveis originais (YI et al., 2019). A ideia é que a primeira componente principal capture a maior parte da variabilidade nos dados, a segunda componente principal capture a variabilidade restante, e assim por diante. Isso permite representar os dados de maneira mais compacta, mantendo as informações mais importantes (PANDIT et al., 2020).

A PCA é frequentemente usada para visualizar dados complexos em um espaço bidimensional ou tridimensional, o que facilita a compreensão das relações entre as observações. Além disso, a redução de dimensionalidade proporcionada pela PCA pode melhorar o desempenho de técnicas de aprendizado de máquina, uma vez que elimina o excesso de ruído e redundância nos dados (CROUX et al., 2018).

É importante mencionar que a PCA é uma técnica não supervisionada, o que significa que não leva em consideração rótulos de classe ou categorias. Ela busca as direções de máxima variabilidade nos dados, sem se importar com a interpretação das variáveis originais (RERIS et al., 2015). Além de sua aplicação em redução de dimensionalidade e visualização de dados, a PCA é usada em muitos campos, incluindo biologia, economia, engenharia e ciências sociais. É uma ferramenta versátil e poderosa para explorar e compreender a estrutura subjacente em conjuntos de dados complexos (WU et al., 2018).

2.7.2 Modelagem suave e independente por analogia de classes

O método SIMCA foi proposto por Wold (PONTES, 2009). É utilizado para classificar amostras em um conjunto de dados com alta dimensionalidade. O SIMCA usa os componentes principais para localizar as amostras nessa rede multidimensional, onde tal espaço fica delimitado pela construção do modelo PCA para cada classe de amostras. A amostra tida como "amostra alvo" será classificada como pertencente a classe previamente modelada, levando em consideração que essa amostra apresenta

características que permitam ser inserida na rede multidimensional que foi previamente construída (FERNANDES, 2013).

A redução de dimensionalidade é uma das características marcantes do SIMCA e tem implicações significativas na eficácia da análise. Em essência, o SIMCA busca simplificar o modelo, concentrando-se nas variáveis mais relevantes (NEVES et al., 2020). Isso não apenas torna a análise mais gerenciável do ponto de vista computacional, mas também elimina o excesso de informações que podem obscurecer os padrões subjacentes nos dados. O resultado é um modelo mais eficiente e interpretação mais clara das informações.

Uma técnica derivada do SIMCA, que se baseia em conceito de classificação por uma única classe, é o DD-SIMCA (*Data-Driven SIMCA*) (GOMES et al., 2021). Essa abordagem combina elementos da técnica SIMCA com a flexibilidade de projetar modelos diretamente de acordo com os dados em questão (PINTO et al., 2022). O DD-SIMCA é particularmente útil em situações em que se deseja criar um modelo de classificação robusto e preciso, mas a estrutura dos dados não se encaixa perfeitamente em modelos tradicionais. Nesse cenário, o DD-SIMCA permite um projeto personalizado do modelo, levando em consideração a natureza específica do conjunto de dados (MÁQUINA et al., 2020).

Em suma, o DD-SIMCA, com sua redução de dimensionalidade e ênfase na validação, representa uma abordagem poderosa para a classificação de amostras em categorias específicas com base em características multivariadas (MOREIRA et al., 2017). Essas características ajudam a simplificar a análise, melhorar a eficiência computacional e garantir que o modelo seja robusto e capaz de generalizar bem para novos conjuntos de dados, tornando-o valioso em diversas aplicações, especialmente em análises químicas e espectroscópicas (MAZIVILA et al., 2020).

O DD-SIMCA encontra aplicação em diversas áreas, incluindo a classificação de amostras em categorias específicas com base em características multivariadas. Isso é relevante em cenários como diagnóstico médico, controle de qualidade industrial, análise de alimentos e muito mais (FAQEERZADA et al., 2020).

2 MATERIAL E MÉTODOS

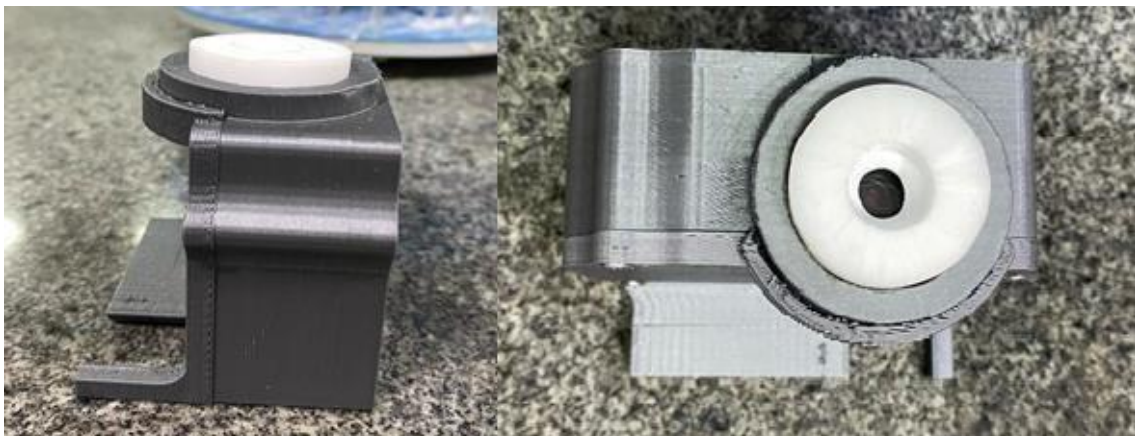
3.1 AMOSTRAS

O estudo em questão envolveu a análise de 43 amostras de Baclofeno de três marcas distintas (A, B e C). As amostras dentro do prazo de validade (23) foram adquiridas em farmácias comerciais de Campina Grande e as demais (20 amostras) foram gentilmente cedidas por usuários que as mantiveram após o prazo de validade.

3.2 AQUISIÇÃO DOS ESPECTROS

Os espectros NIR no modo de reflectância foram obtidos utilizando espectrofotômetro InnoSpectra NIRS com porta-amostra de teflon, Figura 2. A região espectral de trabalho foi 901 a 1617 nm com 33 repetições em cada amostra nas duas faces do comprimido. A resolução digital do equipamento foi de 228 pixels e a largura de banda padrão de 7,03 nm. Em cada lote de amostras selecionadas, foram coletados seis comprimidos para realização da análise. A escolha dessa quantidade foi feita visando garantir a representatividade da amostra e reduzir possíveis variações entre os comprimidos individuais, o que contribuiu para a obtenção de resultados mais precisos e confiáveis.

Figura 2. Imagem do Equipamento NIR Utilizado na Análise Espectroscópica



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

3.3 MÉTODOS QUIMIOMÉTRICOS

A análise exploratória foi conduzida usando o software Unscrambler versão 9.7.

Todos os demais cálculos foram realizados usando o software MATLAB versão R2009b. Os dados foram pré-processados utilizando o DATA_HAND_GUI e os modelos quimiométricos de classificação utilizaram o programa DD-SIMCA.

3.3.1 Pré-processamento de Dados

Os dados brutos coletados foram submetidos a uma série de transformações para melhorar a qualidade dos dados e remover efeitos indesejados. As técnicas de pré-processamento utilizadas incluíram o SNV (do inglês, *Standard Normal Variate*), MSC (do inglês, *Multiplicative Scatter Correction*), Baseline Correction (Offset, Offset+Linear, Linear), Derivação com Savitzky-Golay (SG) nos Pontos 15, 17 e 19 com Polinômio de Primeira e Segunda Ordem.

3.3.2 Análise Exploratória de Dados e Método de Classificação

A análise exploratória utilizada foi PCA e o método de classificação foi o DD-SIMCA. O conjunto de treinamento para a construção dos modelos quimiométricos foi composto por 75% das amostras da classe não vencidos (NV), enquanto o conjunto de teste incluiu os restantes 25% de NV e todos os espectros dos comprimidos indicados como vencidos.

Os modelos quimiométricos PCA e DD-SIMCA foram obtidos dos dados brutos, não tratados, e dos dados pré-processados. Para construção do modelo DD-SIMCA foi adotado o nível de significância de 0,05 para definição da área de aceitação do modelo. A escolha do número de componentes principais (PCs) foi obtida analisando os valores da sensibilidade para o conjunto de treinamento, utilizando validação cruzada completa, em função do número de PCs adicionado ao modelo.

Para validar e testar os modelos quimiométricos DD-SIMCA foi utilizada matrizes de confusão, também conhecidas como tabelas de contingência. Estas tabelas confrontam as classes verdadeiras das amostras com as classes estimadas pelos modelos, revelando a extensão da ocorrência de verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), verdadeiros negativos (VN) e falsos negativos (FN). A partir desses dados, foram calculadas as figuras de mérito listadas abaixo:

- i. Sensibilidade: corresponde à capacidade do modelo em estimar corretamente a classe das amostras. É a razão entre o número de amostras reconhecidas corretamente pelo modelo e o número total de amostras da

classe modelada (VALDERRAMA et al., 2009).

- ii. Especificidade: de modo semelhante à sensibilidade, corresponde à taxa de verdadeiros negativos, ou seja, a capacidade do modelo em estimar corretamente amostras que não pertencem à classe modelada (RIBEIRO et al., 2010).

3.4 PROCESSO DE DEGRADAÇÃO POR RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

O processo de degradação acelerada por radiação foi conduzido em uma caixa de material plástico, cuja superfície foi revestida por uma tinta fosca preta, Figura 3. Foi utilizada uma lâmpada do tipo UV-C de 254 nm e 15 W de potência.

Os comprimidos foram retirados da embalagem primária e dispostos em placas de Petri de vidro dentro da caixa. Uma lâmpada foi posicionada no centro para permitir que a radiação penetrasse em todos os pontos dos comprimidos. Dado o limitado embasamento na literatura, foi decidido realizar testes em vários intervalos de tempo para determinar uma metodologia precisa sobre o processo de degradação forçada por radiação. Inicialmente, foram testados intervalos de 10, 30 e 60 minutos. Após cada intervalo, os espectros foram coletados e analisados para identificar possíveis produtos de degradação. Seguindo esse procedimento, observou-se que após 6 horas já era possível detectar um processo de degradação através da análise dos espectros NIR obtidos. Com base nesses resultados, toda a metodologia foi estabelecida.

Figura 3. Caixa de exposição acoplada com uma lâmpada ultravioleta de alta potência



Fonte: elaborado pelo autor, 2023

3.5 DEGRADAÇÃO POR TEMPERATURA

Optou-se por empregar uma estufa como fonte de calor, devidamente ajustada para uma faixa de temperatura específica de 60°C, mantida por um período de 24 horas, temperatura escolhida a partir da adaptação do experimento proposto por Saito et al. (2022). É importante ressaltar que a mesma estufa foi utilizada de forma consistente ao longo de todo o experimento, garantindo a uniformidade das condições de temperatura. Após o período de exposição à temperatura estabelecida, os espectros foram novamente coletados e analisados para identificar quaisquer mudanças ou produtos de degradação que pudessem ter surgido durante o processo. Esse procedimento permitiu uma avaliação precisa do efeito da temperatura sobre a estabilidade dos comprimidos, contribuindo para a definição de parâmetros confiáveis para estudos futuros.

Posteriormente, realizou-se uma seleção de 10 comprimidos de baclofeno sendo 5 vencidos e 5 não vencidos das três marcas do produto, provenientes de 10 lotes distintos, com o escopo de assegurar a homogeneidade e a representatividade amostral. Foram 6 comprimidos da marca A, 2 comprimidos da marca B e 2 comprimidos da marca C. Cumpre ressaltar que os mesmos comprimidos utilizados na etapa anterior foram empregados, sendo devidamente armazenados sob condições controladas, visando à preservação integral de suas propriedades físicas e químicas.

3.6 ESPECTROMETRIA DE MASSA DE INFUSÃO DIRETA (DIMS)

A espectrometria de massa de infusão direta (DIMS) foi empregada para investigar as diferenças na composição molecular Baclofeno presente em comprimidos dentro e fora do prazo de validade. O preparo da amostra compreendeu a dissolução de um comprimido comercial contendo 10 mg Baclofeno (onde 10mg é o princípio ativo e 4mg os excipientes) em 5 ml de acetonitrila a 25° C, seguido por filtragem em filtro de seringa de 0.22 µm. Na sequência, 500µL do filtrado foi diluído em 5 mL de metanol, resultando uma solução com concentração estimada de Baclofeno em 0.5 mg/mL. Para o procedimento de DIMS, as amostras foram acidificadas em 5% (v/v) pela adição de ácido fórmico.

As amostras acidificadas foram então submetidas a DIMS, empregando um espectrômetro de massa com armadilha de íons LCQ™ Fleet (Thermo Scientific, Waltham, MA, EUA). O método de detecção compreendeu ionização por eletrospray

de modo negativo (ESI), com varredura full scan na faixa de massa de 50 a 1000 m/z, sob as condições apresentadas na Tabela 1:

Tabela 1. Configurações de operação do espectrômetro de massa.

Parâmetro	Valor/configuração
Volume de injeção	100 µL
Taxa de infusão	10 µL/min
Tensão de pulverização	3.5 KV
Corrente do pulverizador	2.3 µA
Razão de fluxo de gás de purga (N ₂)	20
Razão de fluxo de gás auxiliar (H ₂)	5
Voltagem do capilar	34 V
Temperatura do capilar	350 °C
Temperatura do tubo lens	90 V

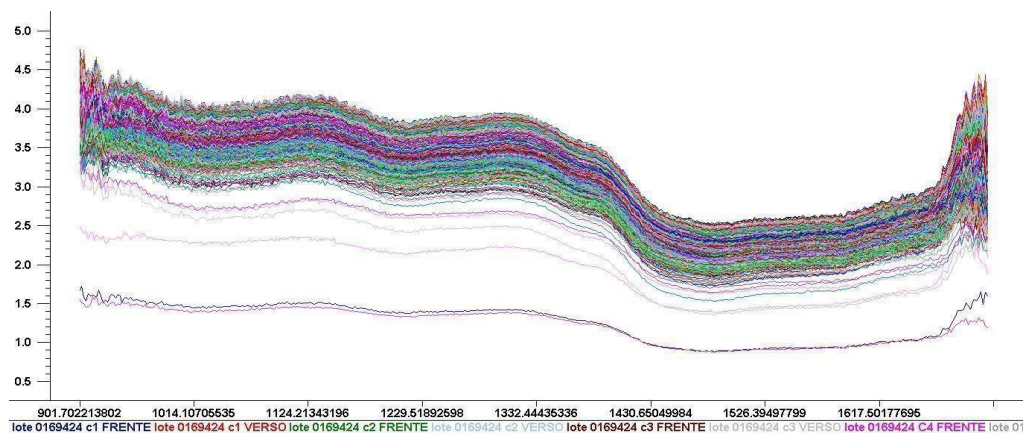
Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PRÉ-TRATAMENTO DOS DADOS ESPECTRAIS

A análise dos espectros adquiridos diretamente do equipamento NIR é de fundamental importância para compreender a composição e características dos materiais em estudo. A Figura 4 exibe o conjunto de espectros adquiridos diretamente do equipamento NIR, abrangendo a extensão espectral de 901 a 1617 nm.

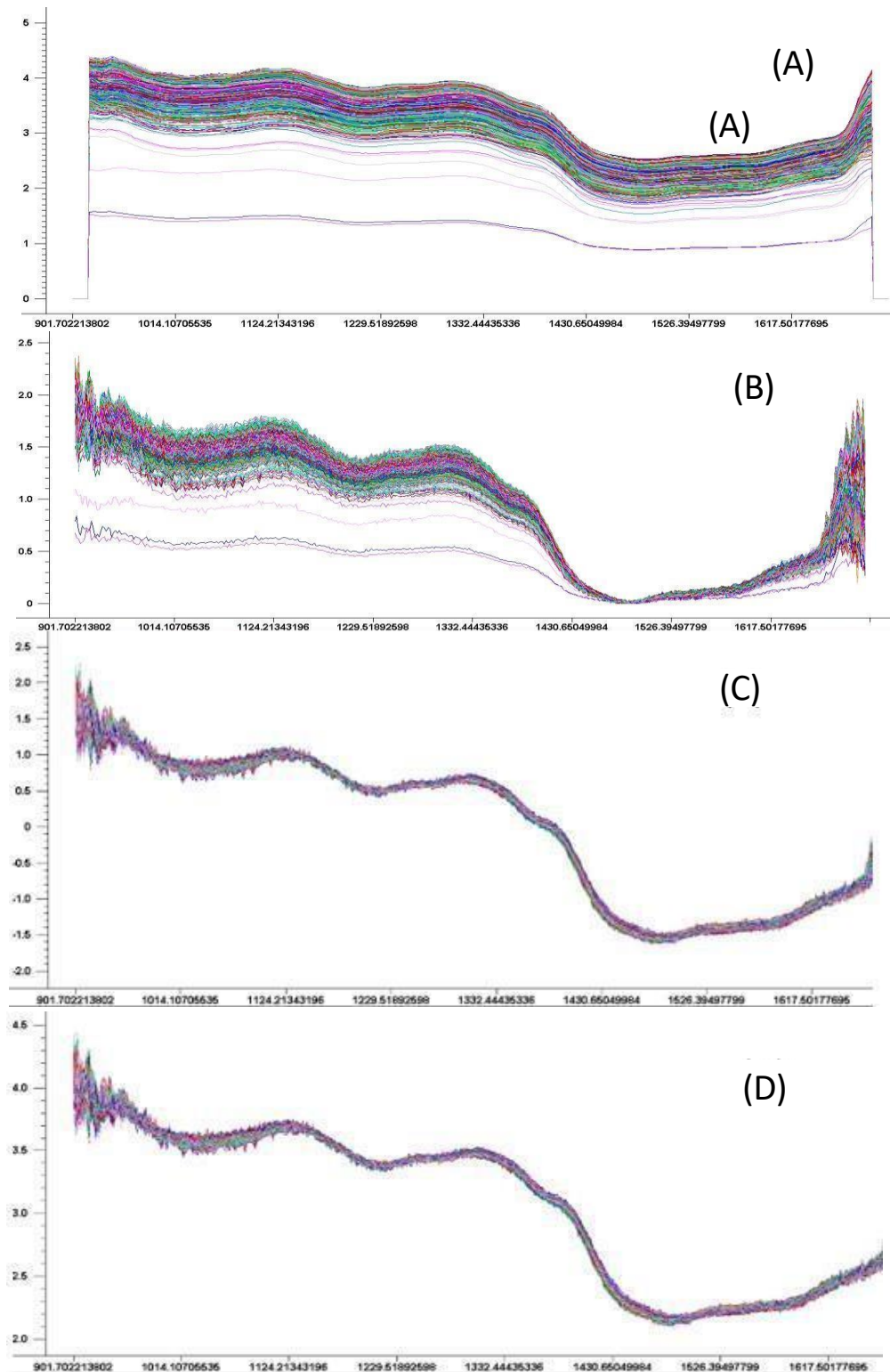
Figura 4. Espectros brutos para a faixa de 901 a 1617 nm.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Posteriormente, procedeu-se ao pré-processamento dos dados dentro da faixa das variáveis selecionadas. Em termos de derivação por SavitzkyGolay foram selecionados os parâmetros de primeira derivada, janela de 19 pontos e polinômio de segunda ordem. Como descrito em Material e Métodos, os dados originais também foram tratados por SNV, MSC e correção de linha de base. Os dados pré-processados estão apresentados na Figura 5 (A,B,C,D)

Figura 5. Espectros pré-processados com filtro SG (A). Espectros pré-processados com correção de linha de base (B). Espectros com pré-processamento SNV (C). Espectros com pré-processamento MSC (D).



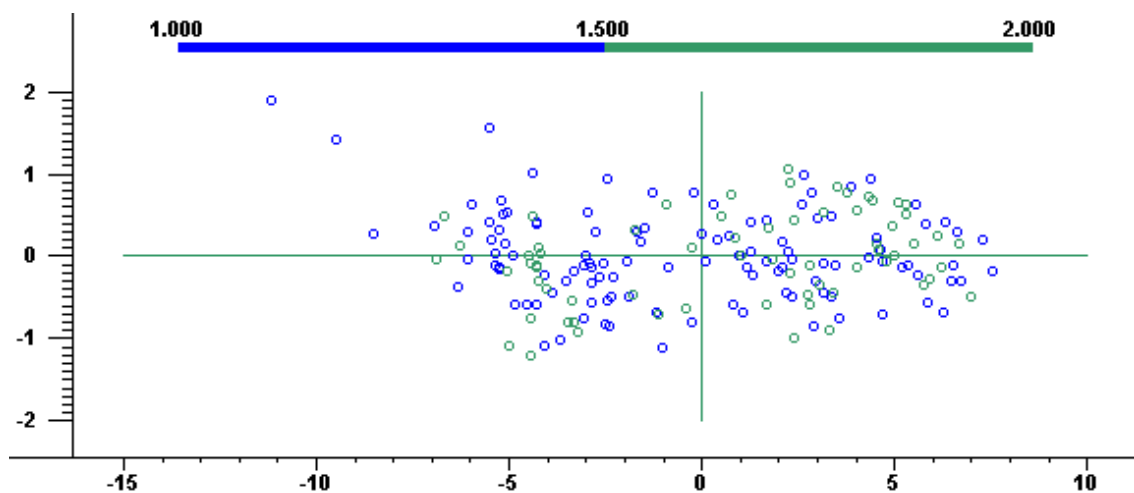
Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

4.2 ANÁLISE EXPLORATÓRIA POR PCA

Visando uma análise exploratória dos dados, um tratamento quimiométrico por análise de componentes principais foi aplicado. Para construção do modelo, foram utilizados todos os espectros disponíveis, brutos e pré-processados, utilizando de duas PC's e o procedimento de validação cruzada completa (do inglês, “*full cross validation*”). O processo começa identificando as variáveis originais mais significativas, aquelas que contribuem mais para a variabilidade dos dados. Em seguida, o algoritmo calcula os chamados componentes principais, que são combinações lineares dessas variáveis originais.

Na figura 8 está apresentado o resultado gráfico de scores, que nos fornece informação do comportamento das amostras entre si. Apesar de ter um resultado visual bem expressivo, com 98% de variância explicada, o modelo não foi propriamente capaz de separar todos os medicamentos vencidos e não vencidos. PC2 (98%) e PC3 (2%) foram responsáveis pela separação dos grupos presentes (comprimidos vencidos em azul e não vencidos em verde).

Figura 6. Gráfico de scores do modelo PCA.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

O baclofeno, usado para tratar espasmos musculares, podem degradar devido a fatores como luz, calor e umidade. Processos como desaminação (remoção de $-NH_2$), oxidação, hidrólise e isomerização são comuns. A Análise de Componentes Principais (PCA) pode identificar variações nas propriedades dos comprimidos, especialmente se a

desaminação for significativa. No entanto, PCA depende da predominância da desaminação na variabilidade. A

interpretação exige conhecimento adicional em química farmacêutica ou ciência dos materiais (KIM et al., 2013).

4.3 MODELAGEM DD-SIMCA

Na elaboração dos modelos utilizando a metodologia DD-SIMCA, optou-se por implementar, de maneira individualizada, os diversos pré-processamentos mencionados na metodologia. Essa abordagem possibilitou uma análise detalhada das influências e eficácias distintas de cada pré-processamento. Ao longo dessa avaliação, conferiu-se à sensibilidade do modelo, à sensibilidade do teste e à especificidade do teste, resultando em uma variedade de valores que serão apresentados nas tabelas subsequentes.

Essa estratégia foi adotada com o objetivo não apenas de otimizar o desempenho do modelo DD-SIMCA, mas também de compreender abrangentemente como diferentes técnicas de pré-processamento afetam a capacidade discriminativa do modelo em relação aos medicamentos vencidos e não vencidos. Cabe salientar que a sensibilidade do modelo reflete sua capacidade intrínseca de discernir e detectar de maneira acurada os casos verdadeiros positivos. Em um contexto mais amplo, uma elevada sensibilidade do modelo sugere uma maior assertividade na identificação dessas instâncias, fator crítico em domínios onde a precisão diagnóstica é crucial (VALDARRAMA et al., 2009).

Por outro lado, a sensibilidade e a especificidade do teste referem-se à aptidão do procedimento de teste em questionar, respectivamente, tanto os verdadeiros positivos quanto os verdadeiros negativos. Uma sensibilidade elevada denota a eficácia do teste em identificar corretamente os positivos, enquanto uma especificidade elevada ressalta sua precisão em classificar corretamente os negativos (SANTANA et al., 2020). Tais considerações convergem para uma avaliação abrangente da performance do método, proporcionando informações valiosas para aprimoramentos futuros. A seguir, tem-se as tabelas 3 que delineiam as métricas resultantes do modelo DD-SIMCA, adotando os distintos pré-processamentos: SNV, MSC e Correção de linha de base (offset+linear) e derivada SG.

Tabela 2. Resultados dos parâmetros de desempenho sensibilidade, especificidade para DD- SIMCA nos conjuntos de treinamento e teste para todos os pré-processamentos

Modelo	LVs	Sensibilidade	Especificidade
BRUTO	5	100	100
MSC	2	100	100
SNV	2	100	100
Derivação SG (ponto 17)	3	100	100
Derivação SG (ponto 21)	5	100	100

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Os dados foram organizados em uma matriz que solicitava informações cruciais, abrangendo Componentes Principais (LVs), acertos e erros do modelo puro, e resultados específicos para amostras de teste, considerando o modelo puro e um ajuste adicional (Adt). A matriz incluía parâmetros como ACERTO MODELO Puro (TP), ERROS TESTE Puro (TN), ACERTO TESTE Puro (TP), Erros modelo Puro (FN), ACERTO EM TESTE Adt (TN), e Erros teste Adt (FP), relacionados ao modelo puro.

Diante da complexidade de informações expostas, os dados foram posteriormente resumidos em uma tabela menor, concentrando-se em informações essenciais, como LVs, Sensibilidade e Especificidade, a fim de proporcionar uma visualização mais clara e direta dos resultados. Este enfoque permitiu uma análise mais aprofundada e destacou aspectos importantes do desempenho do modelo, proporcionando uma compreensão mais acessível das tendências observadas.

Para os dados brutos, sem pré-processamentos, na configuração com 4 PCs, o modelo demonstrou uma sensibilidade de 100%, indicando que todos os positivos verdadeiros foram corretamente identificados. No entanto, a especificidade alcançou 92,86%, refletindo um número de 5 Erros Teste Adt (FP), o que impactou a eficiência global, que foi de 89,72%. Este cenário sugere que, embora o modelo tenha se mostrado robusto na identificação de padrões relevantes, houve uma considerável quantidade de falsos positivos.

Já na configuração com 5 PCs, os resultados foram notáveis, com um ACERTO Modelo Puro (TP) e ACERTO TESTE Puro (TP) atingindo 100%. Não foram registrados Erros Modelo Puro (FN) nem Erros Teste Puro (TN), indicando que o modelo conseguiu capturar todos os positivos verdadeiros sem cometer erros do tipo. Essa configuração resultou em uma eficiência perfeita de 100%, destacando uma capacidade ideal do modelo em lidar com os dados brutos, mesmo sem pré-processamento, quando considerados 5 PCs. Isso sugere a presença potencial de informações detalhadas ou ruídos nos dados, requerendo uma quantidade considerável de PCs para uma explicação adequada.

Ao considerar as técnicas de pré-processamento, observamos resultados promissores com a aplicação de Correção de Espalhamento Multiplicativo (MSC) e Normalização Vetorial Simples (SNV). Ambas as abordagens conseguiram uma redução expressiva no número de PCs necessários, passando de 5 para apenas 2. Isso aponta para uma simplificação eficaz dos dados, indicando que a MSC e a SNV foram capazes de destacar padrões relevantes enquanto eliminavam informações redundantes.

Quando examinamos os detalhes dos resultados de 1PC para o SNV e MSC, notamos que o modelo apresentou um alto acerto no Modelo de 22, indicando uma modelagem capaz de capturar com precisão as características relevantes dos dados. Não houve ERROS TESTE Puro (TN), e o ACERTO TESTE Puro (TP) foi de 9, evidenciando a capacidade do modelo de prever corretamente as amostras de teste.

Os Erros Modelo Puro (FN) foram limitados a 2, sugerindo uma boa sensibilidade do modelo em identificar positivos verdadeiros. O ACERTO EM TESTE Adt (TN) atingiu 70, indicando um alto número de verdadeiros negativos corretamente

identificados. Não foram observados Erros Teste Adt (FP), destacando a especificidade do modelo.

Os indicadores de sensibilidade e especificidade, ambos atingindo 100%, corroboram a eficácia tanto do SNV quanto da MSC na preservação de padrões relevantes e na eliminação de informações redundantes. A eficiência global do modelo SNV, alcançando 97,14%, e a capacidade da MSC em proporcionar resultados semelhantes ressaltam a robustez dessas técnicas na otimização do desempenho do modelo, contribuindo para uma interpretação mais precisa e eficaz dos dados.

Entretanto, a análise das derivações Savitzky-Golay (SG) revelou resultados mais heterogêneos. No ponto 17, a derivação contribuiu para a redução no número de PCs necessários, indicando uma simplificação. Em contraste, no ponto 21, o modelo derivado ainda

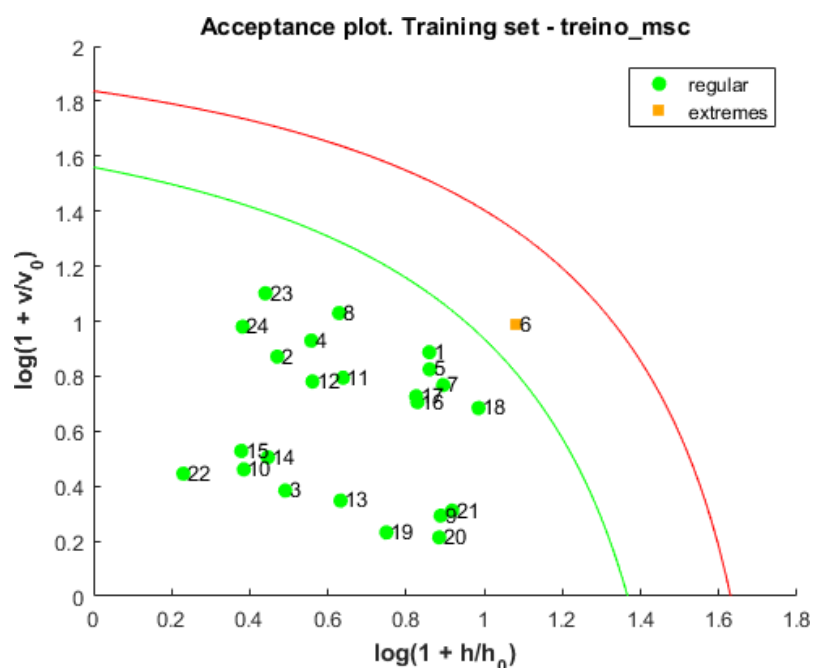
demandou 5 PCs, equivalente ao modelo bruto. Essa discrepância sugere que a eficácia da derivação SG pode depender da natureza específica dos dados em cada ponto de aplicação.

Os resultados notáveis de 100% de sensibilidade e especificidade nos modelos analisados são particularmente interessantes, considerando que se trata de modelos globais. A análise, focada exclusivamente no prazo de validade das amostras sem considerar as marcas específicas, destaca a capacidade do modelo de generalizar padrões relacionados ao prazo de validade. Isso sugere uma robustez na identificação e distinção de características importantes, independentemente das marcas específicas dos produtos, fortalecendo sua utilidade como uma abordagem global na análise das amostras.

Na análise das configurações com 1 e 2 Componentes Principais (PCs), com o pré-processamento realizado por meio da correção de linha de base (Offset + Linear), é fundamental considerar o contexto em que os resultados foram obtidos. Na configuração com 1 PC, observamos que o modelo apresentou um ACERTO Modelo Puro (TP) de 24, indicando uma sensibilidade de 100%, ou seja, todos os positivos verdadeiros foram identificados corretamente. No entanto, ocorreram 2 ERROS TESTE Puro (TN), impactando a especificidade, que foi de 77,78%. Isso resultou em uma eficiência global de 90,63%, destacando uma notável capacidade de identificação de padrões, embora com alguma limitação na especificidade.

Ao considerar a configuração com 2 PCs, os resultados foram notáveis, com um ACERTO Modelo Puro (TP) e ACERTO TESTE Puro (TP) atingindo 100%. Não foram registrados Erros Modelo Puro (FN) nem Erros Teste Puro (TN), refletindo uma sensibilidade e especificidade perfeitas de 100%. Isso resultou em uma eficiência global ideal de 100%. Essa configuração, com o pré-processamento aplicado, evidenciou um desempenho excepcional na identificação de padrões nos dados.

Figura 7 gráfico de área de aceitação para o DD-SIMCA nos conjuntos de treinamento para o pré-processamento MSC (PC1)



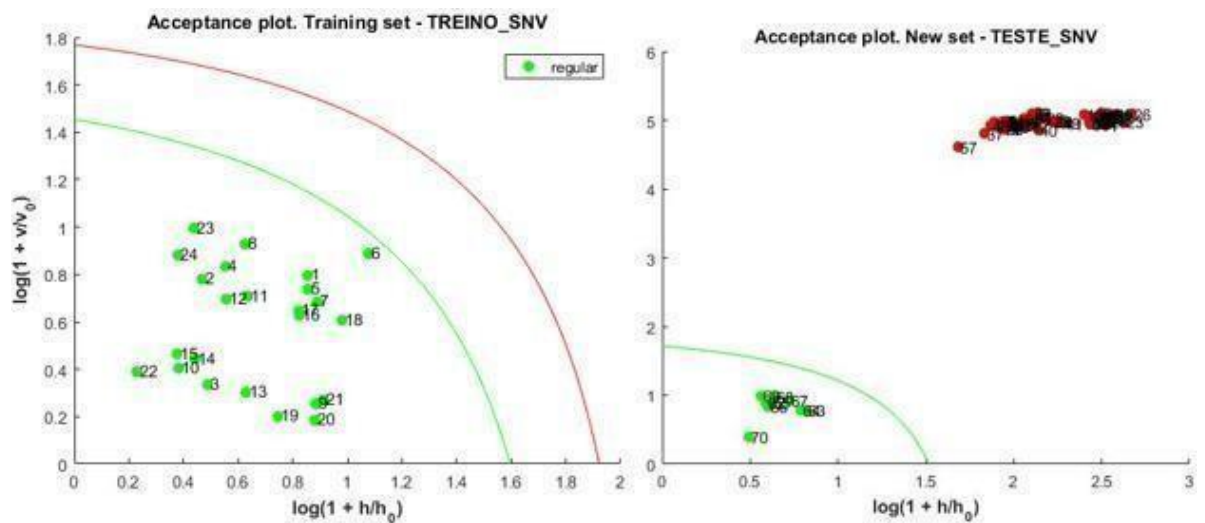
Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Portanto, de acordo com a imagem, no contexto do conjunto de treinamento e teste para o pré-processamento MSC em amostras de baclofeno, uma porção delas foi classificada como pertencente à classe, situando-se dentro da área de aceitação do modelo com um nível de significância de 0,05. No entanto, uma amostra específica foi identificada como outlier, não sendo aceita como pertencente ao modelo.

No que se refere ao pré-processamento utilizando a técnica SNV, é importante destacar que todas as amostras foram classificadas em PC2, manifestando uma acurácia abrangente. Dentro desse contexto, é notável que todas as amostras pertencentes ao grupo alvo foram adequadamente posicionadas dentro do campo de aceitação, sendo categorizadas de maneira precisa como pertencentes à classe. Especificamente, os componentes PC2, PC3 e PC

demonstraram um desempenho robusto, atingindo uma taxa de especificidade de 100%, o que se caracteriza pela ausência de erros do tipo falso positivo, mantendo um nível de significância de 0,05. É digno de nota que, ao analisar graficamente os modelos "one class" desenvolvidos para este pré-processamento, a Figura 8 revela que apenas os PCs 2, 3 e 4 apresentaram uma capacidade singular de identificar corretamente todas as amostras. Esses resultados sugerem a viabilidade desses componentes como uma ferramenta eficaz para a distinção entre comprimidos vencidos e não vencidos.

Figura 8 Gráfico de área de aceitação para o DD-SIMCA nos conjuntos de treinamento e teste para o pré-processamento SNV.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

No contexto do DD-SIMCA, o gráfico de distância entre os escores (SD) e as distâncias ortogonais desempenha um papel crucial na análise de classificação. Este gráfico, apresentado em escala logarítmica, visa aprimorar a visualização e discernir se uma amostra pertence à classe autêntica/alvo. A sinergia entre essas duas medidas é expressa em termos da variável "c", representando a distância global. Esta variável segue uma distribuição qui-quadrado, delineando a construção de uma área de decisão de dois níveis, demarcando limiares extremos e identificando outliers (ZONTOV et al., 2017).

4.4 DEGRADAÇÃO FORÇADA DOS COMPRIMIDOS DE BACLOFENO

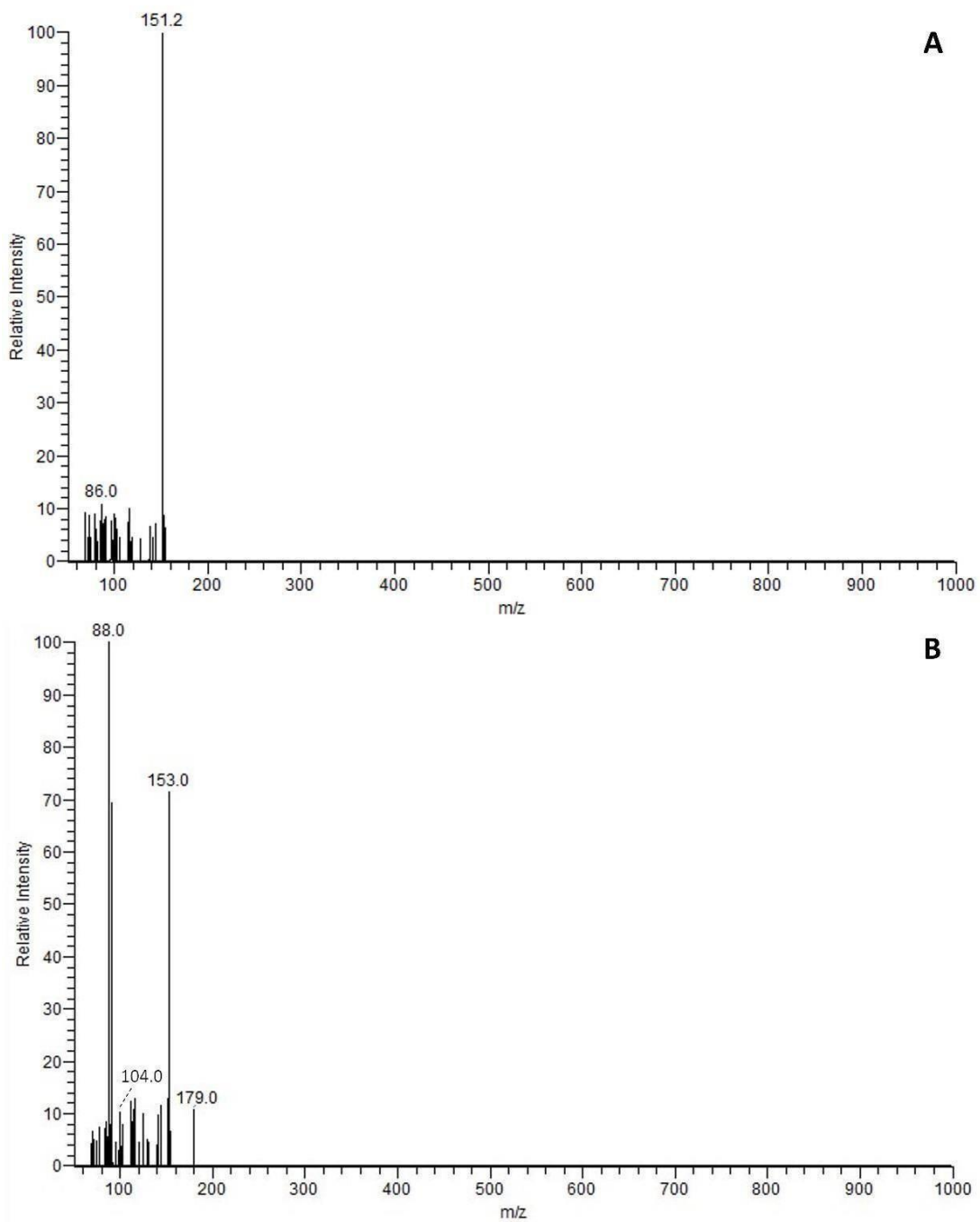
4.4.1 Espectrometria de massa de infusão direta (DIMS)

Os espectros de massa para Baclofeno advindo de um comprimido íntegro e fora

do prazo de validade são apresentados na Figura 11. Conforme esperado para um comprimido íntegro (Fig. 12-A), o fragmento mais proeminente de Baclofeno foi a m/z 151, que advém da protonação Baclofeno e da perda dos grupamentos amida (NH_2) e carboxila (COOH) (Kim et al. 2013).

Todavia, no espectro de massa para Baclofeno advindo de um comprimido fora do prazo de validade, o fragmento de m/z perde intensidade, e outros fragmentos de m/z 88 e 179 são observados no espectro de massa. Para melhor elucidar as possíveis vias de degradação de Baclofeno e identificação dos subprodutos de m/z 88 e 179, um estudo de rotas moleculares de degradação foi desenvolvido e o resultado é apresentado na Figura 12.

Figura 9 Espectros de massa para Baclofeno advindo de um comprimido íntegro e fora do prazo de validade.



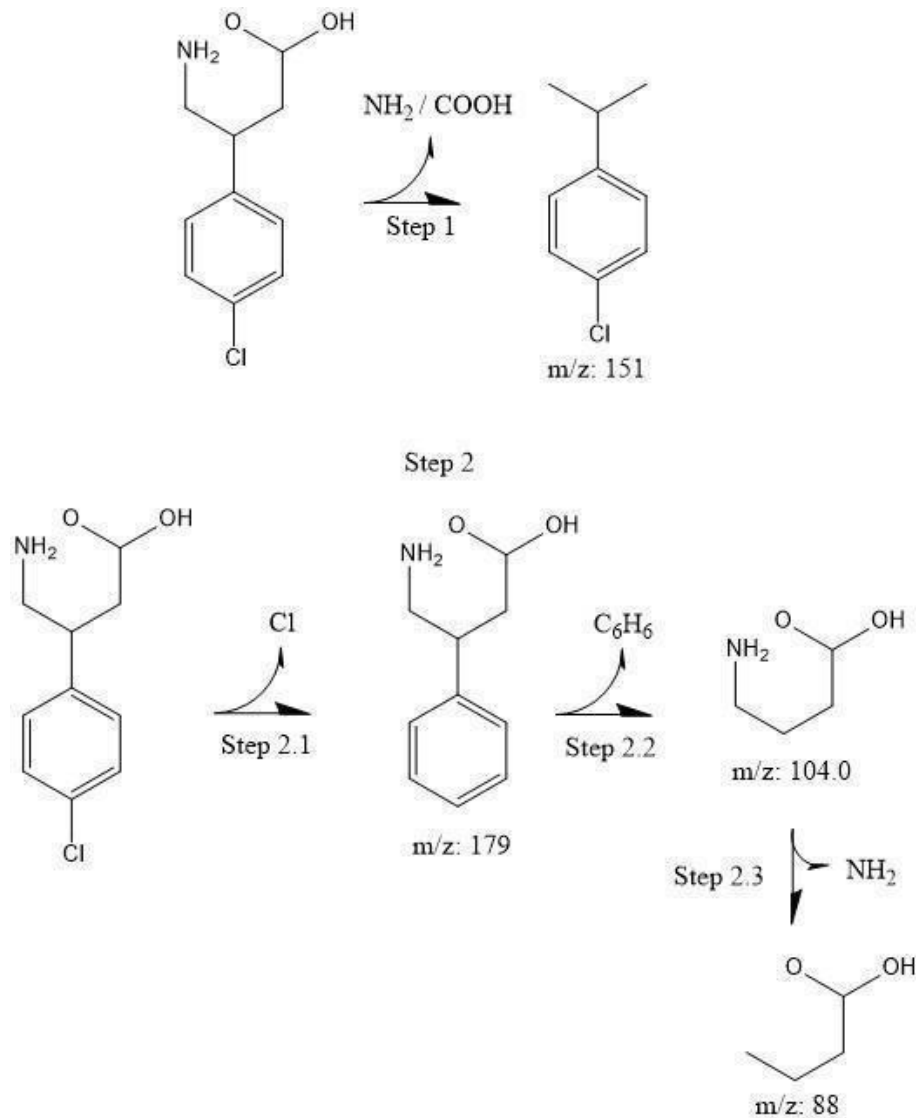
Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Na espectrometria de massa de alta resolução em modo negativo, Sanchez-Ponce et al. (2012) observaram que uma amostra autêntica de baclofeno racêmico produziu uma massa precisa do íon molecular desprotonado em m/z 212,0486, consistente com uma fórmula molecular de $C_{10}H_{11}O_2NCl$ (0,80 ppm) (Figura 2). A proporção de íons de 1/3 entre m/z 214,0455 e 212,0486 confirmou a presença de cloro

na molécula. Os dados espectrais de íons de produto de baclofen em m/z 212/214 por CID produziram íons intensos em m/z 195/197, 183/185, 168/170, 151/153 e 139/141, sendo o íon fragmento mais abundante em m/z 151/153. Esses íons correspondem a perdas neutras de dióxido de carbono, amônia e metanimina que eram consistentes com a estrutura do baclofeno.

Em uma análise semelhante realizada neste estudo, conforme apresentado na Figura 11 (Step 1), o fragmento característico m/z 151 foi identificado como correspondente ao baclofeno protonado, com a saída dos grupamentos amida (NH_2) e carboxila (COOH) (Kim et al. 2013). Além disso, foram observados subprodutos no espectro de massas de baclofeno fora do prazo de validade. O íon em m/z 179 foi atribuído ao 4-amino-3-phenylbutanoic acid ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$), formado a partir da saída do grupamento Cl ligado ao anel aromático de baclofeno (Step 2.1). O íon em m/z 104 correspondeu ao 4-aminobutanoic acid ($\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$), formado a partir de 4- amino-3-phenylbutanoic, com a perda de um anel aromático, ou a partir de baclofeno, com a saída de clorobenzeno (Step 2.2). Finalmente, o íon em m/z 88 foi identificado como ácido butanoico ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$), formado a partir do subproduto 4-aminobutanoic acid (m/z 104), com a perda do grupamento amida (NH_2) (Step 2.3).

Figura 10 Vias de moleculares de protonação do Baclofeno e identificação dos subprodutos das rotas de degradação para obtenção dos subprodutos de m/z 88, 104 e 179.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

4.4.2 Degradação por Radiação

O experimento consistiu na submissão desses comprimidos à radiação ultravioleta por um período total de seis horas, utilizando a caixa de exposição previamente detalhada na metodologia. A disposição dos comprimidos sobre uma placa de Petri visou assegurar a penetração uniforme da radiação em cada comprimido, permitindo uma degradação homogênea. Durante as seis horas de exposição, os comprimidos permaneceram na caixa, devidamente fechada.

A fotodegradação do ácido β -(4-clorofenil) gama-aminobutírico ocorreu em decorrência da absorção de luz ultravioleta (UV), desencadeando reações fotoquímicas significativas. A presença do anel de fenil (4-clorofenil) na molécula garante a sua capacidade de absorver luz UV, levando à formação de estados excitados nos quais os elétrons são promovidos para níveis de energia superiores (SONG et al.,2012).

Nesses estados excitados, a molécula se tornou mais reativa, e o grupo amino (-NH₂) pode ser especialmente suscetível a reações devido à sua natureza básica e habilidade de doar elétrons. As reações fotoquímicas, induzidas pela energia dos estados excitados, englobam processos como oxidação e isomerização. Durante essas reações, a quebra do grupo amino pode ocorrer, possivelmente envolvendo a formação de radicais livres ou intermediários reativos, resultando na separação do grupo amino da molécula principal, em um processo semelhante à desaminação. A consequente quebra do grupo amino leva à formação de produtos de degradação, cujas estruturas químicas podem diferir significativamente da molécula original, potencialmente comprometendo as propriedades farmacológicas desejadas do baclofeno (RAMESH et al.,2017).

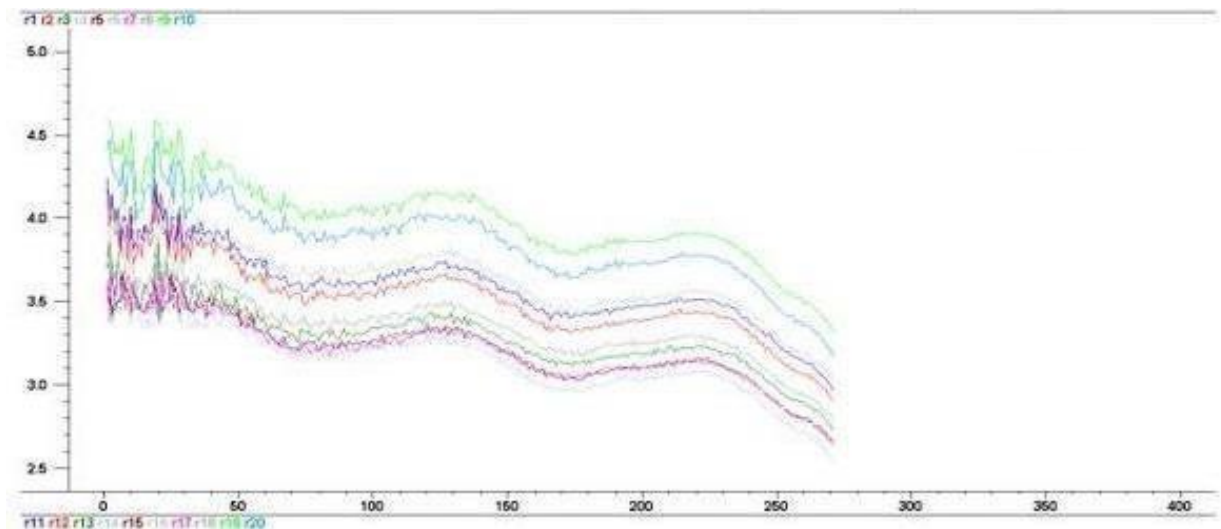
O processo de fotodegradação do ácido β -(4-clorofenil) gama-aminobutírico compreende a absorção de luz UV, a formação de estados excitados, reações fotoquímicas, a quebra do grupo amino e a formação de produtos de degradação. A especificidade dessas etapas é determinada pela estrutura precisa da molécula e pelas condições experimentais sendo necessários estudos laboratoriais específicos para uma compreensão mais aprofundada desse processo (DASWAT et al., 2014).

A Figura 11 apresenta os espectros obtidos após o processo de degradação mencionado. A menor intensidade desses espectros, proveniente do processo de radiação, pode ser atribuída à potência da lâmpada utilizada durante a aquisição dos dados. Apesar dessa redução na intensidade, é notável a preservação dos mesmos picos observados nos espectros de massas e na espectroscopia NIR em comprimidos degradados por temperatura. Essa consistência reforça a presença dos mesmos produtos de degradação, indicando padrões moleculares similares nas diferentes condições de degradação.

Ao associar essas observações com os picos identificados na Imagem 11, que representa o espectro NIR de comprimidos de baclofeno degradados por luz UV, é possível estabelecer correlações significativas. Os picos 1, 2 e 3 nesse espectro NIR

podem ser relacionados aos picos observados nos espectros de massas e aos produtos identificados nas análises anteriores. Essa associação sugere consistência nos produtos de degradação formados sob diferentes condições de estresse, consolidando a compreensão das vias de degradação do baclofeno.

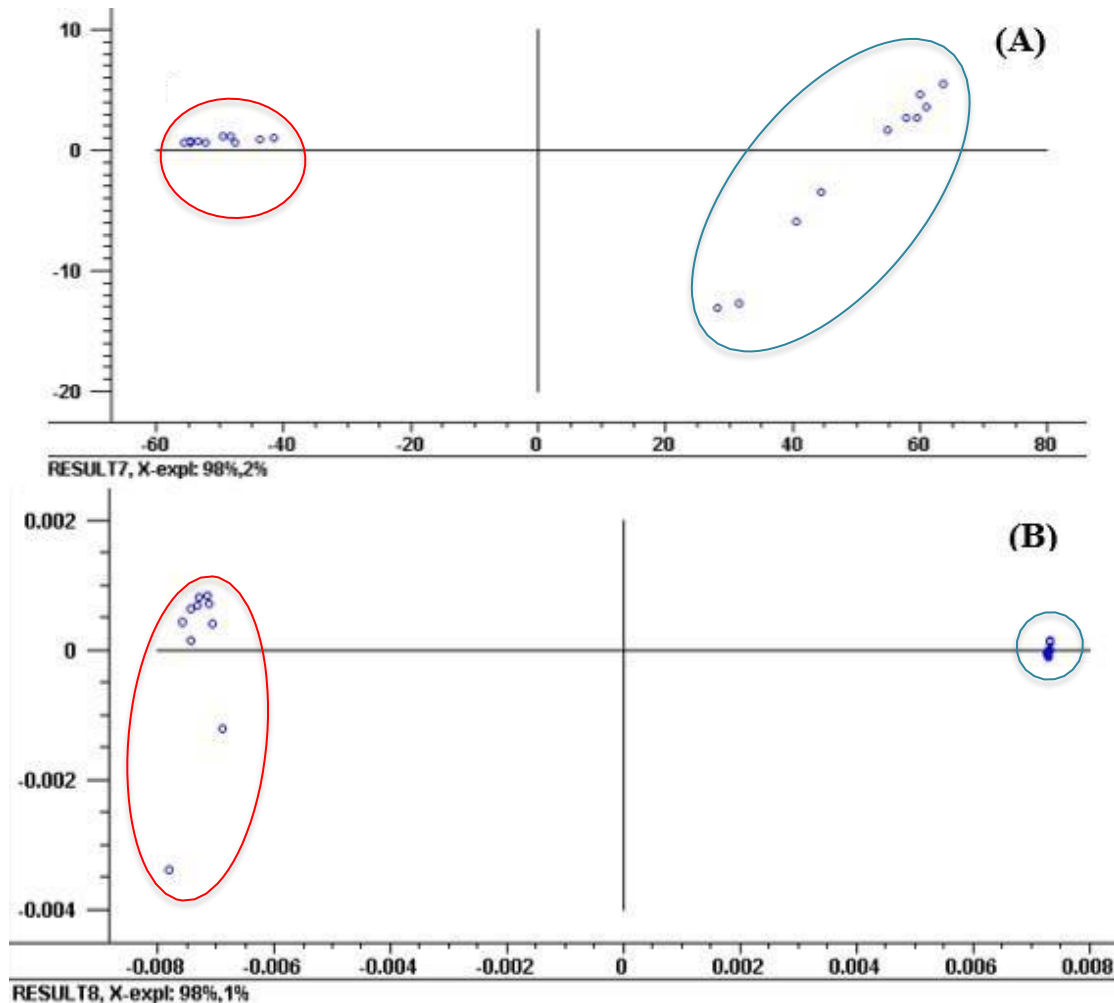
Figura 11 Espectros obtidos por espectroscopia NIR para o processo de degradação forçada por radiação do Baclofeno.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Posteriormente os dados foram submetidos a uma análise por PCA. A avaliação por PCA dos dados brutos revelou uma clara distinção entre os comprimidos vencidos e não vencidos, apontando para diferenças moleculares marcantes relacionadas às saídas específicas de grupamentos funcionais, tais como amida e carboxila. Essas disparidades fornecem evidências concretas das transformações moleculares ocorridas durante o processo de degradação dos comprimidos após o término do prazo de validade. A figura 12 apresenta o gráfico de scores dos espectros obtidos após o processo de degradação. Na sub figura (A), é exibido o gráfico de scores dos espectros brutos, enquanto na sub figura (B), são apresentados os espectros após o pré-processamento de normalização.

Figura 12 Gráfico de Scores dos Espectros Obtidos após o Processo de Degradação, onde (A) representa os espectros brutos e (B) os espectros após o pré-processamento de normalização.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

A análise dos resultados na imagem 12 (A) revela uma distinta separação entre comprimidos vencidos (cor azul), e não vencidos (cor vermelha). Essa clara diferenciação é evidenciada pela distribuição dos scores, indicando variações moleculares significativas resultantes do processo de degradação. Já na imagem 12 (B), que apresenta os scores após o pré-processamento de normalização, essa separação entre amostras vencidas e não vencidas é ainda mais nítida e refinada. Os clusters distintos de cada categoria reforçam a robustez das diferenças moleculares observadas, tanto nos espectros brutos quanto nos dados processados, consolidando a compreensão das alterações durante a degradação, permitindo uma análise mais precisa e detalhada das variações entre as amostras.

4.4.3 Degradação por temperatura

Cinco comprimidos vencidos e cinco não vencidos, provenientes de distintos lotes, foram submetidos a uma estufa mantida a 60 graus Celsius por um período de 24 horas. Esta abordagem visou observar o processo de degradação dos medicamentos. Posteriormente, os espectros resultantes foram capturados e minuciosamente analisados com o propósito de compreender as alterações ocorridas na estrutura do fármaco após a prolongada exposição ao calor.

Os resultados da exposição do ácido β -(4-clorofenil) gama-aminobutírico a uma temperatura elevada de 60 graus Celsius indicaram processos significativos de degradação térmica. A elevada energia térmica levou à quebra de ligações químicas na molécula, resultando em alterações estruturais e na formação de produtos de degradação. Aumentando a temperatura, observou-se uma ampliação na energia cinética das moléculas, favorecendo colisões mais frequentes e reações químicas. Nesse contexto, tanto o grupo amino (-NH₂) quanto o grupo carboxílico (-COOH) demonstraram ser suscetíveis à quebra de ligações.

A degradação térmica conduziu à desaminação do grupo amino, removendo-o da molécula. Simultaneamente, o grupo carboxílico passou por processos de quebra de ligações e oxidação. Os produtos resultantes da degradação térmica apresentaram estruturas químicas distintas da molécula original. Essas modificações estruturais têm implicações potenciais na eficácia farmacológica, uma vez que os grupos amino e carboxílico são essenciais para a atividade do baclofeno. Os resultados evidenciam que a exposição a temperaturas elevadas promove a degradação térmica do ácido β -(4-clorofenil) gama-aminobutírico, com a quebra dos grupos amino e carboxílico, culminando na formação de produtos de degradação (BARAZZONE, 2007).

Ao associar essas informações com os resultados da degradação por temperatura, é relevante destacar que os espectros foram adquiridos após a realização do processo de degradação forçada, onde foi possível observar padrões distintos. Inicialmente, notou-se um pico inicial, seguido por um pico intenso, o qual apresentou semelhança marcante com o pico em m/z 151,2 do espectro de massas obtido anteriormente.

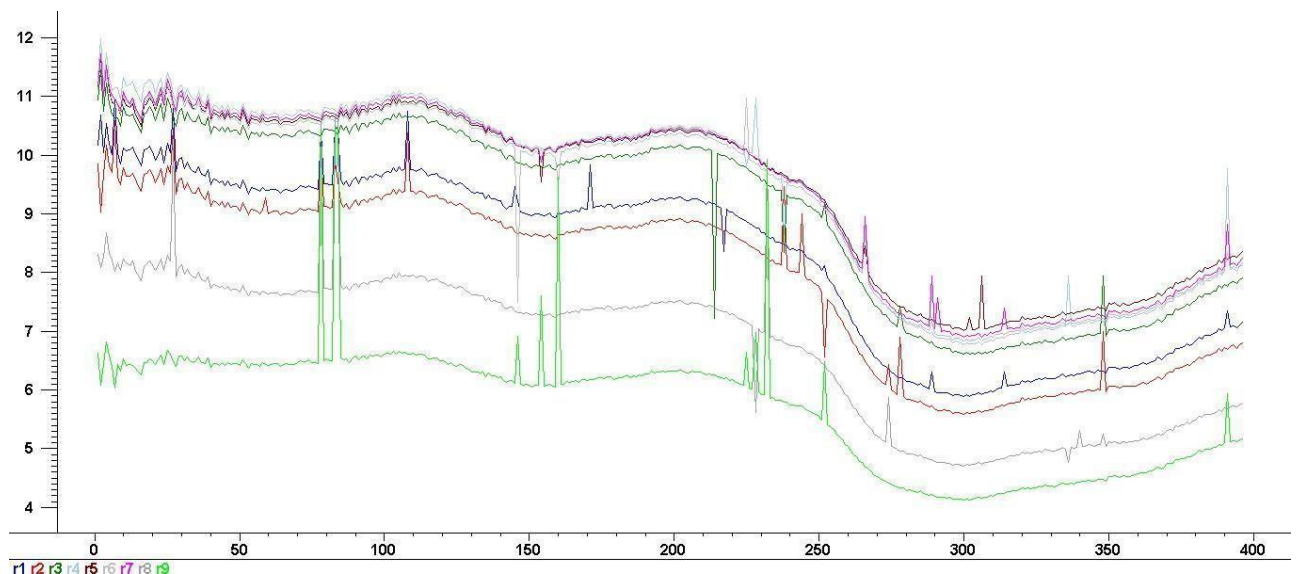
Esse comportamento sugere que durante a degradação por temperatura,

ocorreram alterações significativas na composição molecular do Baclofeno. A presença desse pico intenso pode estar associada a processos específicos de degradação molecular, como a protonação do Baclofeno e a subsequente perda dos grupamentos amida (NH₂) e carboxila (COOH), conforme indicado no espectro de massa. Além disso, a identificação de dois picos subsequentes, similares aos observados nos dados de espectrometria de massa, fortalece a correlação entre as mudanças moleculares induzidas pela degradação por temperatura e as características específicas do Baclofeno, evidenciadas nos espectros de massa.

Esses resultados fornecem uma perspectiva mais aprofundada sobre a dinâmica da degradação do Baclofeno sob condições de temperatura elevada, ressaltando a utilidade da espectrometria de massa na identificação e caracterização de produtos resultantes de processos de degradação forçada. A convergência entre os picos observados nos espectros de massas e

durante a degradação térmica reforça a consistência e robustez das análises, corroborando a informação obtida sobre as alterações moleculares específicas ao longo do processo de degradação.

Figura 13 Espectros obtidos por espectroscopia NIR para o processo de degradação forçada por temperatura do Baclofeno.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

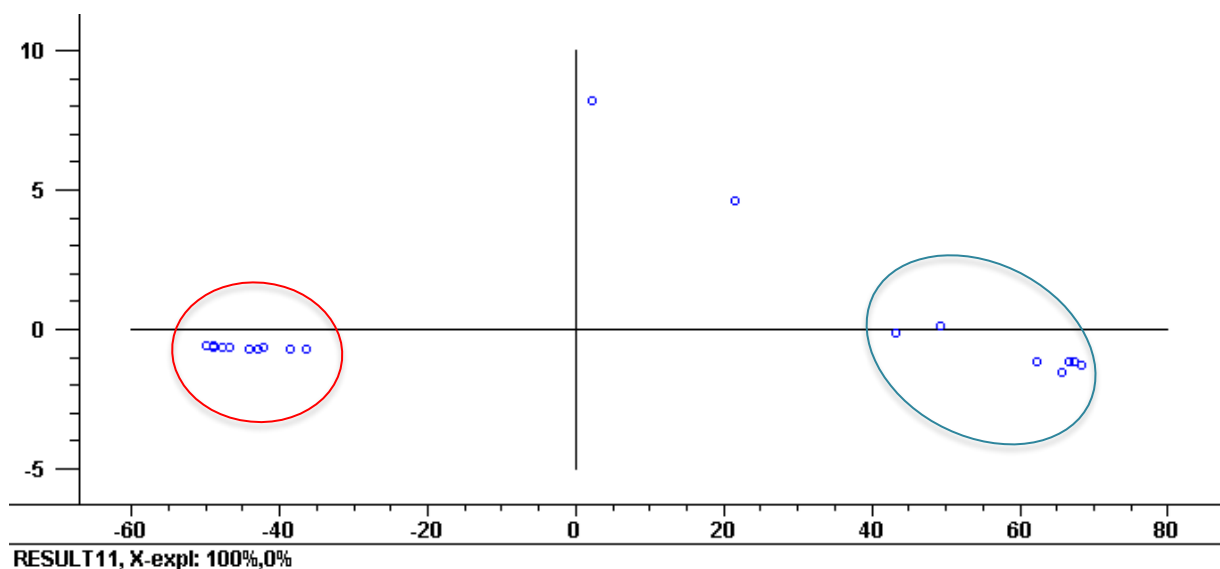
Assim como na degradação por radiação, análise de PCA dos dados brutos revelou uma distinta separação entre comprimidos vencidos e não vencidos, destacando

diferenças moleculares significativas associadas às saídas específicas de grupamentos funcionais, como os grupamentos amida e carboxila. Essas discrepâncias evidenciam alterações moleculares durante o processo de degradação dos comprimidos fora do prazo de validade.

A notável separação entre comprimidos vencidos e não vencidos, evidenciada pela análise de PCA dos dados brutos, destaca diferenças moleculares significativas relacionadas aos grupamentos amida e carboxila. Essas discrepâncias são indicativos das alterações moleculares durante a degradação dos comprimidos fora do prazo de validade. Essa abordagem direta e eficaz na avaliação da estabilidade dos comprimidos, baseada nas propriedades espectroscópicas, simplifica a análise e ressalta a capacidade dessa técnica em fornecer informações sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos.

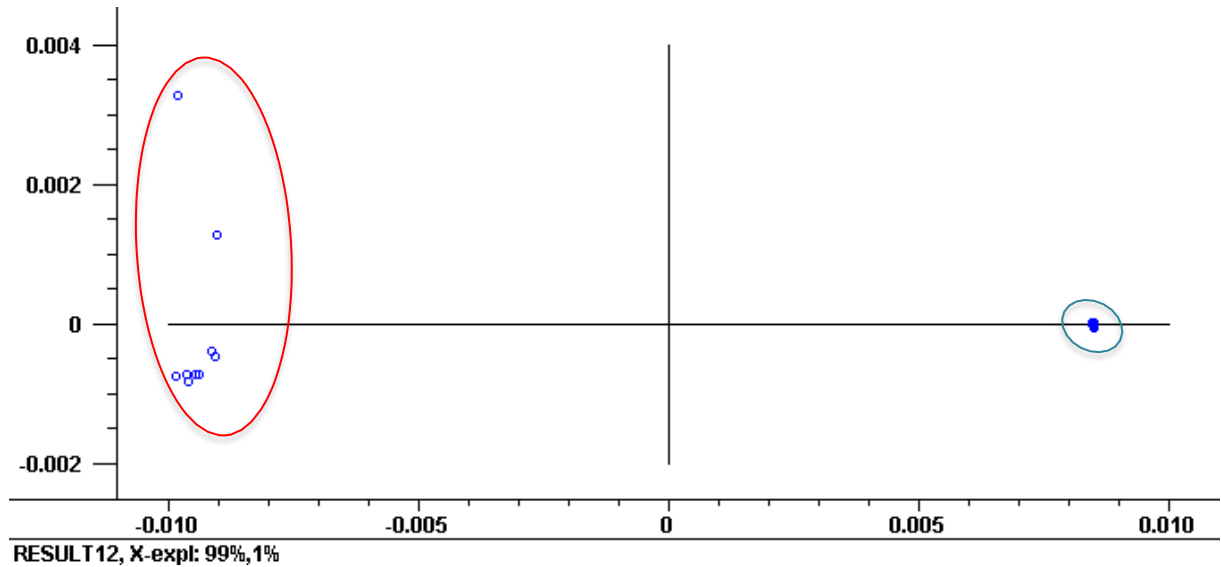
A imagem 14 é a representação gráfica dos scores que ilustra a clara separação entre comprimidos vencidos e não vencidos, indicando as diferenças moleculares resultantes da degradação. A imagem 15 é a representação dos scores obtidos após um pré-processamento de normalização, destacando de maneira mais refinada as variações moleculares entre comprimidos vencidos e não vencidos durante o processo de degradação.

Figura 14 Gráfico de Scores para Amostras Degradadas (Sem Pré-processamento).



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Figura 15 Gráfico de Scores para Amostras Degradadas (Com Pré-processamento de Normalização).



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

A análise da imagem 14 mostra a segregação entre os comprimidos vencidos, representados em azul, e os não vencidos, destacados em vermelho. Essa distinção clara é manifestada pela disposição dos scores, sinalizando variações moleculares de importância significativa durante o processo de degradação. No contexto da imagem 15, que exibe os scores pós-processamento de normalização, a diferenciação entre as amostras vencidas e não vencidas torna-se ainda mais evidente e apurada. Os aglomerados distintos de cada categoria reforçam a solidez das discrepâncias moleculares observadas, tanto nos espectros crus quanto nos dados processados. Isso consolida a compreensão das mudanças durante a degradação, permitindo uma análise mais precisa das variações entre as amostras.

4 CONCLUSÃO

O estudo resultou na precisa classificação entre comprimidos vencidos e não vencidos por meio do modelo DD-SIMCA, com uma ênfase particular na sensibilidade. Diversos pré- processamentos foram avaliados, evidenciando a eficácia notável do pré-processamento SNV e MSC na identificação de comprimidos não vencidos. Vale ressaltar que, para esse processamento, foi necessário duas componentes principais (PC), o que é especialmente promissor. Além disso, é relevante destacar que esse modelo é global, não levando em consideração a marca específica dos comprimidos, o que adiciona um elemento positivo à abordagem.

A análise por Espectrometria de Massa de Infusão Direta (DIMS) revelou alterações moleculares significativas no Baclofeno fora do prazo de validade, indicando processos específicos de degradação. A exposição à radiação ultravioleta resultou em fotodegradação, enquanto a degradação térmica a 60 graus Celsius causou mudanças estruturais e formação de produtos de degradação. Ambos os processos comprometeram a eficácia farmacológica do Baclofeno, destacando sua sensibilidade a condições ambientais.

O estudo sublinhou a importância da compreensão das vias de degradação para avaliar a estabilidade do medicamento ao longo do tempo. Em geral, o modelo DD-SIMCA mostrou desempenho robusto na identificação de comprimidos não vencidos, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias adequadas de armazenamento e manuseio do Baclofeno.

REFERÊNCIAS

- Abe, T., Taniguchi, W., Nishio, N., Nakatsuka, T., Yoshida, M., Yamada, H. (2019). Molecular mechanisms of the antispasticity effects of baclofen on spinal ventral horn neurons. *NeuroReport*, 30(1), 19–25.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001155>
- Adeleye, O., Ayorinde, J., Bakre, L., Bamiro, O. (2019). Pharmaceutical Stability of Brands of Paracetamol Tablets under Different Environmental Conditions. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 3(5), 149–154.
<https://doi.org/10.26538/tjnpr/v3i5.1>
- Afara, I. O., Shaikh, R., Nippolainen, E., Querido, W., Torniaainen, J., Sarin, J. K., Kandel, S., Pleshko, N., Töyräs, J. (2021). Characterization of connective tissues using near-infrared spectroscopy and imaging. *Nature Protocols*, 16(2), 1297–1329.
<https://doi.org/10.1038/s41596-020-00468-z>
- Ahmed, S., Islam, Md. S., Ullah, B., Kanti Biswas, S., Samad Azad, Md. A., Hossain, Md. S. (2020). A Review Article on Pharmaceutical Analysis of Pharmaceutical Industry According to Pharmacopoeias. *Oriental Journal of Chemistry*, 36(1), 01-10.
<https://doi.org/10.13005/ojc/360101>
- Al-Bayaty, S. A., Raheem, Hameed, S. (2020). Study of thermal degradation kinetics of high density polyethylene (HDPE) by using TGA technique. *Nucleation and Atmospheric Aerosols*. <https://doi.org/10.1063/5.0027503>
- Alshdaifat, E., Alshdaifat, D., Alsarhan, A., Hussein, F., El-Salhi, S. M. F. S. (2021). The Effect of Preprocessing Techniques, Applied to Numeric Features, on Classification Algorithms' Performance. *Data*, 6(2), 11.
<https://doi.org/10.3390/data6020011>
- Álvarez-Esmorís, C., Lucía Rodríguez-López, Fernández-Calviño, D., Avelino Núñez- Delgado, Álvarez-Rodríguez, E., Arias-Estévez, M. (2022). Degradation of Doxycycline, Enrofloxacin, and Sulfamethoxypyridazine under Simulated Sunlight at Different pH Values and Chemical Environments. *Agronomy*, 12(2), 260–260.
<https://doi.org/10.3390/agronomy12020260>
- An, C., Yan, X., Lu, C., Zhu, X. (2021). Effect of spectral pretreatment on qualitative identification of adulterated bovine colostrum by near-infrared spectroscopy. *Infrared Physics & Technology*, 118, 103869. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2021.103869>
- Batchelder, J. C. (2020). Recommended values for β^+ -delayed proton and α emission. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 132, 101323.
<https://doi.org/10.1016/j.adt.2019.101323>
- Batista, W. (2021). Authenticity Identification of Copaiba Oil Using a Handheld NIR Spectrometer and DD-SIMCA. *Food Analytical Methods*, 14(5), 865–872. <https://doi.org/10.1007/s12161-020-01933-x>

- Beaulac, K., Crowe, T. G., Schwean-Lardner, K. (2020). Simulated transport of well- and poor-feathered brown-strain end-of-cycle hens and the impact on stress physiology, behavior, and meat quality. *Poultry Science*, 99(12), 6753–6763. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.051>
- Brereton, R. G., Jansen, J., Lopes, J., Marini, F., Pomerantsev, A., Rodionova, O., Roger, J. M., Walczak, B., Tauler, R. (2018). Chemometrics in analytical chemistry—part II: modeling, validation, and applications. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(26), 6691–6704. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1283-4>
- Brunet, M., Léger, M., Billat, P.-A., Lelièvre, B., Lerolle, N., Boels, D., Le Roux, G. (2020). Baclofen self-poisoning: Is renal replacement therapy efficient in patient with normal kidney function? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 39(6), 813–817. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.07.021>
- Buchberger, A. R., DeLaney, K., Johnson, J., Li, L. (2017). Mass Spectrometry Imaging: A Review of Emerging Advancements and Future Insights. *Analytical Chemistry*, 90(1), 240–265. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04733>
- Carville, S., Lally, M., Stannard, C., Trewern, L. (2022). Medicines associated with dependence or withdrawal symptoms: summary of NICE guideline. *BMJ*, o1454. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1454>
- Celebi, M. E., Aydin, K. (Eds.). (2016). *Unsupervised Learning Algorithms*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-24211-8>
- Chang, F., Li, H., Zhang, S., Chen, C., Liu, C., Cai, W. (2020). Research progress of functional near-infrared spectroscopy in patients with psychiatric disorders. *Forensic Sciences Research*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/20961790.2020.1720901>
- Chartier, M., Tannous, S., Benturquia, N., Labat, L., Reis, R., Risède, P., L Chevillard, Mégarbane, B. (2018). Baclofen-Induced Neuro-Respiratory Toxicity in the Rat: Contribution of Tolerance and Characterization of Withdrawal Syndrome. *Toxicological Sciences*, 164(1), 153–165. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy073>
- Chelcea, R. I., Daniş, D., Fehete, R. (2022). Structural and Kinetic Characterization of Unexpired and Expired Drugs by Proton Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR) Relaxometry and Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy. *Analytical Letters*, 1–18. <https://doi.org/10.1080/00032719.2022.2080838>
- Chevillard, L., Sabo, N., Tod, M., Labat, L., Chasport, C., Chevaleyre, C., Thibaut, F., Barré, J., Azuar, J., Questel, F., Vorspan, F., Bloch, V., Bellivier, F., Granger, B., Barrault, C., Declèves, X. (2017). Population pharmacokinetics of oral baclofen at steady-state in alcoholic-dependent adult patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 32(2), 239–248. <https://doi.org/10.1111/fcp.12330>
- Chew, Y.-L., Khor, M.-A., Lim, Y.-Y. (2021). Choices of chromatographic methods as stability indicating assays for pharmaceutical products: A review. *Heliyon*, 7(3), e06553. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06553>

- Claudia, V., Alejandro, G., & Carolina, G. (2017). Response regarding Colombian regulation of biotherapeutic products. *Rev Panam Salud Publica*;41, Sept. 2017. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51092>
- Crichton, B. (2004). Keep in a cool place: exposure of medicines to high temperatures in general practice during a British heatwave. *JRSM*, 97(7), 328–329. <https://doi.org/10.1258/jrsm.97.7.328>
- Croux, C., García-Escudero, L. A., Gordaliza, A., Ruwet, C., Martín, R. S. (2018). Robust principal component analysis based on trimming around affine subspaces. *Statistica Sinica*. <https://doi.org/10.5705/ss.202015.0185>
- Demchenko, A. P. (2020). Photobleaching of organic fluorophores: quantitative characterization, mechanisms, protection. *Methods and Applications in Fluorescence*, 8(2), 022001. <https://doi.org/10.1088/2050-6120/ab7365>
- Dinov, I. D. (2018). Prediction and Internal Statistical Cross Validation. *Springer eBooks*, 697–734. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72347-1_21
- Faramarzi, F. K., Beigi, M. M., Botorabi, Y., Mousavi, N. (2013). Prediction of Peptides Binding to Major Histocompatibility Class II Molecules Using Machine Learning Methods. *Engineering*, 05(10), 513–517. <https://doi.org/10.4236/eng.2013.510b105>
- Ghasemian, E., Vatanara, A., Navidi, N., Rouini, M. R. (2017). Brain delivery of baclofen as a hydrophilic drug by nanolipid carriers: Characteristics and pharmacokinetics evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 37, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.06.012>
- Harris, K. D. M. (2022). NMR Crystallography as a Vital Tool in Assisting Crystal Structure Determination from Powder XRD Data. *Crystals*, 12(9), 1277. <https://doi.org/10.3390/cryst12091277>
- Husain, A. (2016). Forced Degradation Studies. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 3(6). <https://doi.org/10.15406/japlr.2016.03.00073>
- Ibrahim, M., Sarhan, H. A., Naguib, Y. W., Abdelkader, H. (2020). Design, characterization and in vivo evaluation of modified release baclofen floating coated beads. *International Journal of Pharmaceutics*, 582, 119344. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119344>
- Jamrógiewicz, M. (2012). Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 66, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.03.009>
- Kang, S. (2020). Model validation failure in class imbalance problems. *Expert Systems with Applications*, 146, 113190–113190. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2020.113190>
- Kent, C. N., Park, C., Lindsley, C. W. (2020). Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(12), 1740–1755.

<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00254>

Kim, S. J., Choi, M.-B., Park, M., Kim, H., Son, J.-W., Lee, J.-H., Kim, B.-K., Lee, H.-W., Kim, S.-G., Yoon, K. J. (2017). Acceleration tests: Degradation of anode-supported planar solid oxide fuel cells at elevated operating temperatures. *Journal of Power Sources*, 360, 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2017.06.004>

Klein, J. S., Sun, C., Pratz, G. (2019). Radioluminescence in biomedicine: physics, applications, and models. *Physics in Medicine & Biology*, 64(4), 04TR01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaf4de>

Krause, M. E., Sahin, E. (2019). Chemical and physical instabilities in manufacturing and storage of therapeutic proteins. *Current Opinion in Biotechnology*, 60, 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.01.014>

Kurysheva, N. I., Rodionova, O. Y., Pomerantsev, A. L., Sharova, G. A., Golubnitschaja, O. (2023). Machine learning-coupled treatment algorithms tailored to individualized profile of patients with primary anterior chamber angle closure predisposed to the glaucomatous optic neuropathy. *The EPMA Journal*, 14(3), 527–538. <https://doi.org/10.1007/s13167-023-00337-1>

Lamichhane, S., Das, B., Adhikari, R. P., Jeyaprakash, M. R. (2022). Overview of Forced Degradation Analysis for FDA Approved Antiretroviral agents: A Review. *Journal of Young Pharmacists*, 14(3), 273–282. <https://doi.org/10.5530/jyp.2022.14.55>

Li, X., Yang, J., Qiao, Y., Duan, Y., Xin, Y., Nian, Y., Zhu, L., Liu, G. (2019). Effects of Radiation on Drug Metabolism: A Review. *Current Drug Metabolism*, 20(5), 350–360. <https://doi.org/10.2174/1389200220666190405171303>

Liu, Y. (2020). Correcting the baseline drift without human knowledge. *Research Square (Research Square)*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-33007/v1>

Lotta, S., Kirsi, A., Kirsi, K., Anna-Riia, H., Lasse, L., Outi, L.-R., Raisa, L., Kerstin, C., Marja, A. (2019). Strategies for improving medication safety in hospitals: Evolution of clinical pharmacy services. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 15(7), 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.02.004>

Lu, Q., Li, X., Dong, Y. (2018). Structure preserving unsupervised feature selection. *Neurocomputing*, 301, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2018.04.001>

Magwaza, L. S., Opara, U. L., Nieuwoudt, H., Cronje, P. J. R., Saeys, W., Nicolai, B. (2011). NIR Spectroscopy Applications for Internal and External Quality Analysis of Citrus Fruit—A Review. *Food and Bioprocess Technology*, 5(2), 425–444. <https://doi.org/10.1007/s11947-011-0697-1>

Malapile, R. J., Nyamayaro, K., Nassimbeni, L. R., Báthori, N. B. (2021). Multicomponent crystals of baclofen with acids and bases—conformational flexibility and synthon versatility. *CrystEngComm*, 23(1), 91–99. <https://doi.org/10.1039/d0ce01522a>

Măntele, W., Deniz, E. (2017). UV–VIS absorption spectroscopy: Lambert-Beer reloaded. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 173, 965–968. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.09.037>

Manuel David Peris-Díaz, Artur Krężel. (2021). *A guide to good practice in chemometric methods for vibrational spectroscopy, electrochemistry, and hyphenated mass spectrometry*. 135, 116157–116157. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116157>

Máquina, A. D. V., Siteo, B. V., Santana, F. B. de, Santos, D. Q., Neto, W. B. (2020). Determination of Adulteration of the B10 Blend of Diesel and Crambe Biodiesel Using Proton Nuclear Magnetic Resonance (¹H NMR) Spectroscopy with a Data Driven Soft Independent Modeling of Class Analogy (DD-SIMCA) Model. *Analytical Letters*, 54(5), 790–801. <https://doi.org/10.1080/00032719.2020.1782928>

Martins, R. R., Farias, A. D., Oliveira, Y. M. da C., Diniz, R. D. S., Oliveira, A. G. (2017). Prevalence and risk factors of inadequate medicine home storage: a community-based study. *Revista de Saúde Pública*, 51, 95. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2017051000053>

Mateus, C., Amélia, A., Ana Fonte Boa. (2022). THE USE OF NEAR INFRARED SPECTROSCOPY IN ALKAPTONURIA - THE MISLEADING OCHRONOSIS - A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. *PubMed*, 28(4), 47–49. <https://doi.org/10.48729/pjctvs.224>

Mattiazzi, P., Bohrer, D., Becker, E., Viana, C., Nascimento, P. C., Carvalho, L. M. (2019). High-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry for screening elemental impurities in drugs to adhere to the new international guidelines. *Talanta*, 197, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.12.068>

Mazivila, S. J., Páscoa, R. N. M. J., Castro, R. C., Ribeiro, D. S. M., Santos, J. L. M. (2020). Detection of melamine and sucrose as adulterants in milk powder using near-infrared spectroscopy with DD-SIMCA as one-class classifier and MCR-ALS as a means to provide pure profiles of milk and of both adulterants with forensic evidence: A short communication. *Talanta*, 216, 120937. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120937>

Meneghetti, N., Pierantonio Facco, Fabrizio Bezzo, Chrismono Himawan, Zomer, S., Massimiliano Barolo. (2016). Automated Data Review in Secondary Pharmaceutical Manufacturing by Pattern Recognition Techniques. *Computer-Aided Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63428-3.50138-7>

Meng, Y. (2019). Application of Principal Component Analysis in Teaching Evaluation. *Frontiers in Sport Research*, 1(1). <https://doi.org/10.25236/fsst.080106>

Mishra, P., Polder, G., Gowen, A., Rutledge, D. N., Jean Michel Roger. (2020). Utilising variable sorting for normalisation to correct illumination effects in close-range spectral images of potato plants. *Biosystems Engineering*, 197, 318–323. <https://doi.org/10.1016/j.biosystemseng.2020.07.010>

Naraginti, S., Yu, Y.-Y., Fang, Z., Yong, Y.-C. (2019). Visible light degradation of

macrolide antibiotic azithromycin by novel ZrO₂/Ag@TiO₂ nanorod composite: Transformation pathways and toxicity evaluation. *Chemical Engineering Research & Design*, 125, 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2019.02.031>

Neves, M. D. G., Poppi, R. J. (2020). Authentication and identification of adulterants in virgin coconut oil using ATR/FTIR in tandem with DD-SIMCA one class modeling. *Talanta*, 219, 121338. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121338>

Nguyen, H. Q., Stamatis, S. D., Kirsch, L. E. (2015). A Novel Method for Assessing Drug Degradation Product Safety Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Models and

Stochastic Risk Assessment. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(9), 3101–3119. <https://doi.org/10.1002/jps.24452>

Oliveri, P., Malegori, C., Mustorgi, E., Casale, M. (2021). Qualitative pattern recognition in chemistry: Theoretical background and practical guidelines. *Microchemical Journal*, 162, 105725. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105725>

Pinto, F. G., Mahmud, I., Rubio, V. Y., Máquina, A. D. V., Furtado Durans, A. F., Neto, W. B., Garrett, T. J. (2022). Data-Driven Soft Independent Modeling of Class Analogy in Paper Spray Ionization Mass Spectrometry-Based Metabolomics for Rapid Detection of Prostate Cancer. *Analytical Chemistry*, 94(4), 1925–1931. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04004>

PONTES, M.J.C. Algoritmo das projeções sucessivas para a seleção de variáveis espectrais em problemas de classificação. 2009. 123f Tese (Doutorado em Química) – Curso de pós- graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba.
Revol, B., Jullian-Desayes, I., Bailly, S., Mallaret, M., Tamisier, R., Agier, M.-S., Lador, F., Joyeux-Faure, M., Pépin, J.-L. (2018). Baclofen and sleep apnoea syndrome: analysis of VigiBase, the WHO pharmacovigilance database. *European Respiratory Journal*, 51(1), 1701855. <https://doi.org/10.1183/13993003.01855-2017>

Reynoard, J., Schmitt, C., Torrents, R., Simon, N. (2020). Toxicological considerations in the prescription of baclofen for the treatment of substance use disorders. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(4), 309–317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1740681>

Roy, S., Siddique, S., Majumder, S., Abdul, M. I. M., Rahman, S. A. U., Lateef, D., Dan, S., Anirb, Bose, E. (2018). A systemic approach on understanding the role of moisture in pharmaceutical product degradation and its prevention: challenges and perspectives. *Biomedical Research*, 29(17). <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-978>

Santo, R. do E. (2012). Principal Component Analysis applied to digital image compression. *Einstein (São Paulo)*, 10(2), 135–139. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082012000200004>

Simon, E., Nathalie Ribeiro Wingert, Gobetti, C., Gabriele Bordignon Primieri, Márcio Vinícius Ayres, Oliveira, H., Nádia Maria Volpato, Steppe, M. (2022).

Development, Quality by Design-Based Optimization, and Stability Assessment of Oral Liquid Formulations Containing Baclofen for Hospital Use. *AAPS PharmSciTech*, 23(8). <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02447-x>

Singh, J., Banu Örmeci. (2022). Monitoring indigenous microalgae using derivative spectrophotometry and comparison with *M. aeruginosa* and *C. vulgaris*. *Aqua*, 71(3), 450–463. <https://doi.org/10.2166/aqua.2022.128>

Varma, P. P., Bajpai, G. (2022). Baclofen-induced neurotoxicity in chronic kidney disease: Is there a safe dose? *Indian Journal of Nephrology*, 32(1), 87–87. https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_330_20

Wolff, M., & Gutfreund, P. (2021, January 1). *4 - Neutron reflectivity for the investigation of coatings and functional layers* (M. Aliofkhaezai, N. Ali, M. Chipara, N. Bensaada Laidani, & J. Th. M. De Hosson, Eds.). ScienceDirect; Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444632395000044?via%3Dihub>

Riad, S., Abd, M. K., Fawaz, E. M., Shehata, M. A. (2018). A New Platform for Profiling Degradation-Related Impurities Via Exploiting the Opportunities Offered by Ion-Selective Electrodes: Determination of Both Diatrizoate Sodium and Its Cytotoxic Degradation Product. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 101(3), 723–731. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.16-0369>

Aquilanti, V., Borges, E. P., Coutinho, N. D., Mundim, K. C., Carvalho-Silva, V. H. (2018). From statistical thermodynamics to molecular kinetics: the change, the chance and the choice. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche E Naturali*, 29(4), 787–802. <https://doi.org/10.1007/s12210-018-0749-9>

Azizian, H., & Kramer, J. K. G. (2005). A rapid method for the quantification of fatty acids in fats and oils with emphasis on trans fatty acids using fourier transform near infrared spectroscopy (FT-NIR). *Lipids*, 40(8), 855–867. <https://doi.org/10.1007/s11745-005-1448-3>

BARAZZONE, G. C. Estudo de uma nova rota sintética para o fármaco (R)-baclofen.2007.218f Tese (Doutorado em Química) – Curso de pós-graduação em Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Bhayani, D., Naik, H., Nathaniel, T. N., Khan, S., Mehta, P. (2019). Simulated space radiation: Investigating ionizing radiation effects on the stability of amlodipine besylate API and tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137, 104982. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104982>

Canela, M. A., Alegre, I., Ibarra, A. (2019). Out-of-Sample Validation. *Springer eBooks*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17554-2_9

Carruthers, H., Clark, D., Clarke, F., Faulds, K., Graham, D. (2020). Comparison of Raman and Near-Infrared Chemical Mapping for the Analysis of Pharmaceutical Tablets. *Applied Spectroscopy*, 75(2), 178–188. <https://doi.org/10.1177/0003702820952440>

- Chou, P.-H., Huang, C.-J., Sun, C.-W. (2020). The Potential Role of Functional Near-Infrared Spectroscopy as Clinical Biomarkers in Schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design*, 26(2), 201–217. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191014164511>
- Cogdill, R. P., Drennen, J. K. (2005). Near Infrared Spectroscopy in the Pharmaceutical Industry. *NIR News*, 16(7), 23–26. <https://doi.org/10.1255/nirn.858>
- Cozzolino, D. (2015). Infrared Spectroscopy as a Versatile Analytical Tool for the Quantitative Determination of Antioxidants in Agricultural Products, Foods and Plants. *Antioxidants*, 4(3), 482–497. <https://doi.org/10.3390/antiox4030482>
- De Sousa, N., Santos, D., Monteiro, S., Silva, N., Barreiro-Iglesias, A., Salgado, A. J. (2021). Role of Baclofen in Modulating Spasticity and Neuroprotection in Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7591>
- Ellepola, N., Ogas, T., Turner, D. N., Gurung, R., Maldonado-Torres, S., Tello-Aburto, R., Patidar, P. L., Rogelj, S., Piyasena, M. E., Rubasinghege, G. (2020). A toxicological study on photo-degradation products of environmental ibuprofen: Ecological and human health implications. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 188, 109892. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109892>
- Emmert-Streib, F., Dehmer, M. (2019). Evaluation of Regression Models: Model Assessment, Model Selection and Generalization Error. *Machine Learning and Knowledge Extraction*, 1(1), 521–551. <https://doi.org/10.3390/make1010032>
- Faqeerzada, M. A., Lohumi, S., Kim, G., Joshi, R., Lee, H., Kim, M. S., & Cho, B.-K. (2020). Hyperspectral Shortwave Infrared Image Analysis for Detection of Adulterants in Almond Powder with One-Class Classification Method. *Sensors*, 20(20), 5855. <https://doi.org/10.3390/s20205855>
- FERNANDES, D. D. S. Espectroscopia UV-VIS para avaliação de biodiesel e misturas biodiesel/diesel. 2013. 70f Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) – Curso de Pós- graduação em Ciências Agrárias, Universidade Estadual da Paraíba, Paraíba.
- Fernandes, J. N., dos Santos, L. M. B., Chouin-Carneiro, T., Pavan, M. G., Garcia, G. A., David, M. R., Beier, J. C., Dowell, F. E., Maciel-de-Freitas, R., Sikulu-Lord, M. T. (2018). Rapid, noninvasive detection of Zika virus in *Aedes aegypti* mosquitoes by near-infrared spectroscopy. *Science Advances*, 4(5). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat0496>
- Fontes, A., J., Anzanello, M. J., Brito, J. B. G., Bucco, G. B., Fogliatto, F. S., Puglia, F. do P. (2021). Combining wavelength importance ranking to the random forest classifier to analyze multiclass spectral data. *Forensic Science International*, 328, 110998. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110998>
- Gilles, R., Marini, F., Walczak, B., & Roger, J. (2019). VSN: Variable sorting for normalization. *Journal of Chemometrics*, 34(2). <https://doi.org/10.1002/cem.3164>

- GIULIA PASCHALIS; ROBERTA, P.; ROSA, P. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF STABILITY INDICATING METHOD FOR DRUGS AND CHARACTERIZATION OF DEGRADATION PRODUCTS. *Anais do Congresso de Iniciação Científica da Unicamp*, 22 out. 2016.
- Giuliani, A. (2017). The application of principal component analysis to drug discovery and biomedical data. *Drug Discovery Today*, 22(7), 1069–1076. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.01.005>
- Gomes, A. A., Khvalbota, L., Machyňáková, A., Furdíková, K., Zini, C. A., & Špánik, I. (2021). Slovak Tokaj wines classification with respect to geographical origin by means of one class approaches. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 257, 119770. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119770>
- Gumieniczek, A., Trębacz, H., Komsta, Ł., Atras, A., Jopa, B., Szumiło, M., & Popiołek, Ł. (2018). DSC, FT-IR, NIR, NIR-PCA and NIR-ANOVA for determination of chemical stability of diuretic drugs: impact of excipients. *Open Chemistry*, 16(1), 116–132. <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0014>
- Hasbi, N. H., Bade, A., Chee, F. P., Rumaling, M. I. (2022). Pattern Recognition for Human Diseases Classification in Spectral Analysis. *Computation*, 10(6), 96. <https://doi.org/10.3390/computation10060096>
- Hotha, K. K., Roychowdhury, S., Subramanian, V. (2016). Drug-Excipient Interactions: Case Studies and Overview of Drug Degradation Pathways. *American Journal of Analytical Chemistry*, 07(01), 107–140. <https://doi.org/10.4236/ajac.2016.71011>
- Hussian, A., Anwar kh. Farman. (2021). Evaluation the Safety and Security Procedures used In X-ray Clinics in Al-Harthiya-Baghdad. *Journal of Physics*, 2114(1), 012009–012009. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2114/1/012009>
- Junior, R. A. B., Lajarim, R. (2019). Chemometrics Approaches in Forced Degradation Studies of Pharmaceutical Drugs. *Molecules*, 24(20), 3804. <https://doi.org/10.3390/molecules24203804>
- Kim, T. H., Shin, S., Shin, J. C., Choi, J. H., Seo, W. S., Park, G.-Y., ... Shin, B. S. (2013). *Liquid chromatography–tandem mass spectrometry determination of baclofen in various biological samples and application to a pharmacokinetic study*. *Journal of Chromatography B*, 938, 43–50. doi:10.1016/j.jchromb.2013.08.030
- Kim, D. H., Park, I.-S., Kang, H., Kim, K.-H., & Chung, C.-W. (2016). *A fast method for obtaining electron energy distribution function by using Savitzky Golay technique*. <https://doi.org/10.1109/plasma.2016.7534247>
- Krstajic, D., Buturovic, L. J., Leahy, D. E., Thomas, S. (2014). Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models. *Journal of Cheminformatics*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-10>
- Kumar, N., Panchariya, P. C., Surendra Singh Patel, Kiranmayee, A. H., Ranjan, R.

- (2018). *Application of Various Pre-Processing Techniques on Infrared (IR) Spectroscopy Data for Classification of Different Ghee Samples*.
<https://doi.org/10.1109/iccubea.2018.8697787>
- Li, X., Kong, W., Shi, W., Shen, Q. (2016). A combination of chemometrics methods and GC–MS for the classification of edible vegetable oils. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 155, 145–150.
<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2016.03.028>
- Liu, Y., Dang, B., Li, Y., Lin, H., Ma, H. (2016). Applications of Savitzky-Golay Filter for Seismic Random Noise Reduction. *Acta Geophysica*, 64(1), 101–124.
<https://doi.org/10.1515/acgeo-2015-0062>
- Loyola-González, O., Medina-Pérez, M. A., Choo, K.-K. R. (2020). A Review of Supervised Classification based on Contrast Patterns: Applications, Trends, and Challenges. *Journal of Grid Computing*, 18(4), 797–845.
<https://doi.org/10.1007/s10723-020-09526-y>
- Maarten, J., Saccon, A. (2022). Geometric Savitzky-Golay Filtering of Noisy Rotations on SO(3) with Simultaneous Angular Velocity and Acceleration Estimation. *2022 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS)*.
<https://doi.org/10.1109/iros47612.2022.9981409>
- Manisha, C. N., E. Sreenivasa Reddy, Krishna. (2016). A Method of Baseline Correction for Offline Handwritten Telugu Text Lines. *Advances in Intelligent Systems and Computing*, 281–289. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2755-7_29
- Md. Nazim Uddin, Ray, S., Islam, M., Karim, M., Jahan, M. (2022). Quantification of components of textile fabrics by using chemometric techniques with FT-NIR spectroscopic data. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 57(4), 229–238. <https://doi.org/10.3329/bjsir.v57i4.63377>
- Melo, S. R. d. O., Homem-de-Mello, M., Silveira, D., Simeoni, L. A. (2014). Advice on Degradation Products in Pharmaceuticals: A Toxicological Evaluation. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 68(3), 221–238.
<https://doi.org/10.5731/pdajpst.2014.00974>
- Meythaler, J. M., Guin-Renfroe, S., Brunner, R. C., Hadley, M. N. (2001). Intrathecal Baclofen for Spastic Hypertonia From Stroke. *Stroke*, 32(9), 2099–2109.
<https://doi.org/10.1161/hs0901.095682>
- Milo, T., Somech, A. (2020). Automating Exploratory Data Analysis via Machine Learning: An Overview. *Proceedings of the 2020 ACM SIGMOD International Conference on Management of Data*. <https://doi.org/10.1145/3318464.3383126>
- Mo, Z., Di, X., Shi, R. (2023). Robust Data Sampling in Machine Learning: A Game- Theoretic Framework for Training and Validation Data Selection. *Games*, 14(1), 13. <https://doi.org/10.3390/g14010013>
- Mohammad, A., Farooq Ali Awin, Esam Abdel-Raheem. (2022). *Case study of TV spectrum sensing model based on machine learning techniques*. Scholarship at

UWindsor. <https://scholar.uwindsor.ca/electricalengpub/43/>

Moreira, V. R., Abner, Y., Mara, M., Santos, J., Barbosa, K., Viana, M.M. (2020). Graphene oxide in the remediation of norfloxacin from aqueous matrix: simultaneous adsorption and degradation process. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(27), 34513–34528. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09656-6>

Nicholson, O. A., Holdaway, D., Nicholson, R. (2021). Near-infrared spectroscopy in head and neck surgery. *ANZ Journal of Surgery*, 91(3), 455–455. <https://doi.org/10.1111/ans.16602>

Olsen, W. L., Rose, M. J., Golder, F. J., Wang, C., Hammond, J. C., Bolser, D. C. (2021). Intra-Arterial, but Not Intrathecal, Baclofen and Codeine Attenuates Cough in the Cat. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640682>

Omar, J., Slowikowski, B., Boix, A. (2019). Chemometric approach for discriminating tobacco trademarks by near infrared spectroscopy. *Forensic Science International*, 294, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.10.016>

Pandit, P., Krishnamurthy, K., Murthy, K. (2020). Algebraic and Geometric Basis of Principal Components: An Overview. *Journal of Reliability and Statistical Studies*. <https://doi.org/10.13052/jrss0974-8024.1314>

Pasquini, C. (2018). Near infrared spectroscopy: A mature analytical technique with new perspectives – A review. *Analytica Chimica Acta*, 1026, 8–36. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.04.004>

Pereira, F. (2022). Chemometrics reveals not-so-obvious analytical information. *Brazilian Journal of Analytical Chemistry*, 9(37), 11–13. <https://doi.org/10.30744/brjac.2179-3425.letter-fabiolaverbi.n37>

Pinot, J., Rigal, L., Granger, B., Stéphanie Sidorkiewicz, Philippe Jaury. (2018). *Tailored- Dose Baclofen in the Management of Alcoholism: A Retrospective Study of 144 Outpatients Followed for 3 Years in a French General Practice*. 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00486>

Pomerantz, A. E., Bostrom, N., Kleinberg, R. L., Crace, E., Weng, T., Dimosthenis Sokaras, Nordlund, D. (2019). Electronic Structure of Naturally Occurring Aromatic Carbon. *Energy & Fuels*, 33(3), 2099–2105. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.8b04366>

Priyadarshini, K. N., Sivashankari, V., Shekhar, S., Balasubramani, K. (2019). Comparison and Evaluation of Dimensionality Reduction Techniques for Hyperspectral Data Analysis. *Proceedings*, 24(1), 6. <https://doi.org/10.3390/iecg2019-06209>

Pu, Y.-Y., O'Donnell, C., Tobin, J. T., O'Shea, N. (2020). Review of near-infrared spectroscopy as a process analytical technology for real-time product monitoring in dairy processing. *International Dairy Journal*, 103, 104623.

<https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.104623>

Ramesh, G. K. (2019). Analysis of active and passive control of nanoparticles in viscoelastic nanomaterial inspired by activation energy and chemical reaction. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 123964. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2019.123964>

Ramesh, P., Suman, D., & Reddy, K. (2017). Asymmetric Synthetic Strategies of (R)-(-)- Baclofen: An Antispastic Drug. *Synthesis*, 50(02), 211–226. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590938>

Reich, G. (2016). Mid and Near Infrared Spectroscopy. *Advances in Delivery Science and Technology*, 61–138. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-4029-5_3

Reinholds, I., Pugajeva, I., Pērkonis, I., E. Lundanes, Jānis Ruško, Gunta Ķizāne, Vizma Nikolajeva, Muter, O., Zaiga Petriņa, J. Баймане, Vadims Bartkevičs. (2017). Decomposition of multi-class pharmaceutical residues in wastewater by exposure to ionising radiation. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 14(9), 1969–1980. <https://doi.org/10.1007/s13762-017-1290-6>

Reis, R., Brooks, J. P. (2015). Principal Component Analysis and Optimization: A Tutorial. *Operations Research and Computing: Algorithms and Software for Analytics*, 212–225. <https://doi.org/10.1287/ics.2015.0016>

Ribeiro, J. S., Augusto, F., Ferreira, M. M. C., Salva, T. J. G. (2010). Uso de perfis cromatográficos de voláteis de cafés arábicas torrados para a diferenciação das amostras segundo o sabor, o aroma e a qualidade global da bebida. *Química Nova*, 33, 1897–1904. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000900015>

Ricciardi, P. (2021). UV-visible-near IR reflectance spectrophotometry in a museum environment. *Elsevier EBooks*, 103–131. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818860-6.00003-9>

Rizzarelli, P., La Carta, S., Rapisarda, M., Valenti, G. (2019, January 1). *Chapter 13 - Analytical methods in resorbable polymer development and degradation tracking* (V. Grumezescu & A. M. Grumezescu, Eds.). ScienceDirect; Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818415-8.00013-9>

Roberto, Moseson, D. E., Renato Lajarim Carneiro, Taylor, L. S. (2021). Impact of Polymer Type on Thermal Degradation of Amorphous Solid Dispersions Containing Ritonavir. *Molecular Pharmaceutics*, 19(1), 332–344. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00823>

Robnik, B., Likozar, B., Wang, B., Stanić Ljubin, T., Časar, Z. (2019). Understanding and Kinetic Modeling of Complex Degradation Pathways in the Solid Dosage Form: The Case of Saxagliptin. *Pharmaceutics*, 11(9), 452. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090452>

Saito, J., Hanawa, T., Ozawa, A., Matsumoto, T., Yoshikawa, N., Harada, T., Iwahashi, K., Yamatani, A. (2022). Stability Study of Baclofen in an Oral Powder Form Compounded for Pediatric Patients in Japan. *Children*, 9(9), 1313. <https://doi.org/10.3390/children9091313>

Sakaguchi, S., Kamiya, K., Sakurai, T., Seki, S. (2020). Interactions of Single Particle with Organic Matters: A Facile Bottom-Up Approach to Low Dimensional Nanostructures. *Quantum Beam Science*, 4(1), 7. <https://doi.org/10.3390/qubs4010007>

Salim, S. A., Thomas, L., Achanti, A., Beck Gööz, M., Castaneda, J., Arany, I., Dreisbach, A. W., Fülöp, T. (2018). Baclofen-induced neurotoxicity in patients with compromised renal function: Review. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56(10), 467–475. <https://doi.org/10.5414/CP203243>

Salonen, T., Ahrens, B., Bovens, M., Eliaerts, J., Huhtala, S., Nordgaard, A., Alberink, I. (2020). Chemometrics in forensic chemistry — Part II: Standardized applications – Three examples involving illicit drugs. *Forensic Science International*, 307, 110138. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.110138>

Sammaraiie, Y., Stevenson, V. L., Keenan, E., Buchanan, K., Lee, H., Padilla, H., Farrell, R. A. (2020). Evaluation of the impact of intrathecal baclofen on the walking ability of people with Multiple Sclerosis related spasticity. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46, 102503. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102503>

Sanchez-Ponce, R., Wang, L.-Q., Lu, W., von Hehn, J., Cherubini, M., Rush, R. (2012). Metabolic and Pharmacokinetic Differentiation of STX209 and Racemic Baclofen in Humans. *Metabolites*, 2(3), 596–613. <https://doi.org/10.3390/metabo2030596>

Santana, F., Souza, A., Almeida, M., Breikreitz, M., Filgueiras, P., Sena, M., Poppi, R. (2020). Experimento didático de quimiometria para classificação de óleos vegetais comestíveis por espectroscopia no infravermelho médio combinado com análise discriminante por mínimos quadrados parciais: um tutorial, parte v. *Química Nova*. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170480>

Sartore, L., Polvara, E., Invernizzi, M., Sironi, S. (2022). Determination of Air Pollutants: Application of a Low-Cost Method for Preparation of VOC Mixtures at Known Concentration. *Sustainability*, 14(15), 9149. <https://doi.org/10.3390/su14159149>

Saşıadek, E., Kozicki, M. (2020). A Method of 1D UVC Radiation Dose Measurement using a Novel Tablet Dosimeter. *Autex Research Journal*, 20(2), 140–147. <https://doi.org/10.2478/aut-2020-0005>

Shashi, Dr. M. (2022). Digitalization of Pharmaceutical Cold Chain Systems using IoT Digital Enabler. *International Journal of Engineering and Advanced Technology*, 11(5), 133–137. <https://doi.org/10.35940/ijeat.e3622.0611522>

Shchetinin, P. P., Senchenko, S. P., Gordeev, K. K. (2020). N-nitrosamine Impurities in Medicines: Toxicity, Formation Pathways, Methods of Determination, and Limits

(Review). *Drug Development & Registration*, 9(4), 180–190.
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-180-190>

Shin, H., Oh, S. (2021). Feature-Weighted Sampling for Proper Evaluation of Classification Models. *Applied Sciences*, 11(5), 2039.
<https://doi.org/10.3390/app11052039>

Simon, A., Smarandache, A., Iancu, V., Mihail Lucian Pascu. (2021). *Stability of Antimicrobial Drug Molecules in Different Gravitational and Radiation Conditions in View of Applications during Outer Space Missions*. 26(8), 2221–2221.
<https://doi.org/10.3390/molecules26082221>

Simon, N., Moirand, R., Dematteis, M., Bordet, R., Deplanque, D., Rolland, B. (2018). Full- Profile Pharmacokinetic Study of High Dose Baclofen in Subjects With Alcohol Use Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00385>

Singh, D. K., Sahu, A., Aabid Abdullah Wani, Bharatam, P. V., Chinmaya Narayana Kotimoole, Batkulwar, K. B., Deshpande, A., Giri, S., Singh, S. (2019). Stability behaviour of antiretroviral drugs and their combinations. 10: LC-HRMS, LC-MSn, LC-NMR and NMR characterization of fosamprenavir degradation products and in silico determination of their ADMET properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142, 165–178. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.018>

Solorio-Fernández, S., Martínez-Trinidad, J. Fco., Carrasco-Ochoa, J. A. (2017). A new Unsupervised Spectral Feature Selection Method for mixed data: A filter approach. *Pattern Recognition*, 72, 314–326.
<https://doi.org/10.1016/j.patcog.2017.07.020>

Song, Y., Lucas, M., Alcaraz, M., Zhang, J., Brazier, C. R. (2012). Ultraviolet photodissociation dynamics of the phenyl radical. *Journal of Chemical Physics*, 136(4). <https://doi.org/10.1063/1.3679166>

Suzuki, N., Kawahata, M., Yamaguchi, K., Suzuki, T., Tomono, K., Fukami, T. (2017). Comparison of the relative stability of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(4), 582–589.
<https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1405433>

Tailor, P. M., & Shah, S. A. (2020). Forecasting the Protocol for Microwave Radiation Aailed Forced Degradation of the Drug Molecules. *International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 7(6), 131–133.
<https://www.ijrasb.com/index.php/ijrasb/article/view/309>

Tanaka, J., Yang, Z., Typel, S., Adachi, S., Bai, S., van Beek, P., Beaumel, D., Fujikawa, Y., Han, J., Heil, S., Huang, S., Inoue, A., Jiang, Y., Knösel, M., Kobayashi, N., Kubota, Y., Liu, W., Lou, J., Maeda, Y., Matsuda, Y. (2021). Formation of α clusters in dilute neutron-rich matter. *Science*, 371(6526), 260–264.
<https://doi.org/10.1126/science.abe4688>

- Tian, L., Bayen, S. (2018). Thermal degradation of chloramphenicol in model solutions, spiked tissues and incurred samples. *Food Chemistry*, 248, 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.12.043>
- Tian, L., Bayen, S., Yaylayan, V. (2017). Thermal degradation of five veterinary and human pharmaceuticals using pyrolysis-GC/MS. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 127, 120–125. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2017.08.016>
- Tina Chanda Phiri, Glass, H. J., Mwamba, P. (2018). Development of a strategy and interpretation of the NIR spectra for application in automated sorting. *Minerals Engineering*, 127, 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.mineng.2018.08.011>
- Tisseur, D., Bhatia, N., N. Estre, Berge, L., Eck, D. J., Payan, E. (2018). Evaluation of a scattering correction method for high energy tomography. *Epj Web of Conferences*, 170, 06006–06006. <https://doi.org/10.1051/epjconf/201817006006>
- Trifirò, G., Crisafulli, S. (2022). A New Era of Pharmacovigilance: Future Challenges and Opportunities. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 2. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.866898>
- Uçar, M. K., Nour, M., Sindi, H., Polat, K. (2020). The Effect of Training and Testing Process on Machine Learning in Biomedical Datasets. *Mathematical Problems in Engineering*, 2020, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2020/2836236>
- Uzun, D., Uzun, B., Sani, M., Ozsahin, I. (2018). Evaluating X-Ray based Medical Imaging Devices with Fuzzy Preference Ranking Organization Method for Enrichment Evaluations. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 9(3). <https://doi.org/10.14569/ijacsa.2018.090302>
- Valderrama, P., Braga, J. W. B., Poppi, R. J. (2009). Estado da arte de figuras de mérito em calibração multivariada. *Química Nova*, 32(5), 1278–1287. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422009000500034>
- Van de Schoot, R., Miočević, M. (Eds.). (2020). *Small Sample Size Solutions*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780429273872>
- Verma, A., Singla, S., Palia, P. (2022). The Development of Forced Degradation and Stability Indicating Studies of Drugs- A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 10(2), 83–89. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v10i2.1104>
- Villalón-Turrubiates, I. E. (2018). Supervised Pattern Recognition. *The Encyclopedia of Archaeological Sciences*, 1–5. <https://doi.org/10.1002/9781119188230.saseas0562>
- Walker, A. J. (2021). Regulatory Considerations in the Development of Radiation-Drug Combinations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 111(5), 1140–1144. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1710>
- Waltrich, N., Sawall, S., Maier, J., Kuntz, J., Stannigel, K., Lindenberg, K., &

- Kachelrieß, M. (2018). *Influence of data completion on scatter artifact correction for truncated cone-beam CT data*. <https://doi.org/10.1117/12.2292198>
- Wang, T., & Duan Zewen. (2017). *Soft sensor modeling method of dynamic liquid level based on improved KS algorithm*. <https://doi.org/10.1109/ccdc.2017.7978345>
- Westad, F. (2021). A retrospective look at cross model validation and its applicability in vibrational spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 255, 119676. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119676>
- Wilson-Manríquez, E. A., López-Hernández, M. N., López-Jiménez, F. A., Torres-Méndez, R., & Acuña-Prats, R. (2022). Intrathecal Baclofen Pump Perioperative Management: Case Report and Literature Review. *Anesthesia and Critical Care*, 4(3), 128–134. <https://www.fortunejournals.com/articles/intrathecal-baclofen-pump-perioperative-management-case-report-and-literature-review.html>
- Xu, Y., Goodacre, R. (2018). On Splitting Training and Validation Set: A Comparative Study of Cross-Validation, Bootstrap and Systematic Sampling for Estimating the Generalization Performance of Supervised Learning. *Journal of Analysis and Testing*, 2(3), 249–262. <https://doi.org/10.1007/s41664-018-0068-2>
- Yeung, M. (2020). The Application of Gamma Rays in the Observation of Moon. *International Journal of New Developments in Engineering and Society*, 4(3). <https://doi.org/10.25236/ijndes.040305>
- Yi, C., Lv, Y., Ke, K., & Yu, X. (2017). A novel baseline correction method using convex optimization framework in laser-induced breakdown spectroscopy quantitative analysis. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 138, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2017.10.014>
- Yilmaz, H., Culha, M. (2022). A Drug Stability Study Using Surface-Enhanced Raman Scattering on Silver Nanoparticles. *Applied Sciences*, 12(4), 1807. <https://doi.org/10.3390/app12041807>
- Yue, B., Brendel, R., Lukitsch, A., Prentice, T., & Doty, B. (2016). Solubility and Stability of Baclofen 3 mg/mL Intrathecal Formulation and Its Compatibility With Implantable Programmable Intrathecal Infusion Systems. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 20(4), 397–404. <https://doi.org/10.1111/ner.12535>

- Zareef, M., Chen, Q., Hassan, M. M., Arslan, M., Hashim, M. M., Ahmad, W., Kutsanedzie, F. Y. H., & Agyekum, A. A. (2020). An Overview on the Applications of Typical Non-linear Algorithms Coupled With NIR Spectroscopy in Food Analysis. *Food Engineering Reviews*, 12(2), 173–190. <https://doi.org/10.1007/s12393-020-09210-7>
- Zhao, N., Wu, Z., Cheng, Y., Shi, X., & Qiao, Y. (2016). MDL and RMSEP assessment of spectral pretreatments by adding different noises in calibration/validation datasets. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 163, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.03.017>
- Zia, J., Mohammed Rashad P, & Riaz, U. (2019). Photocatalytic degradation of anti-inflammatory drug using POPD/Sb₂O₃ organic-inorganic nanohybrid under solar light. *Journal of Materials Research and Technology*, 8(5), 4079–4093. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2019.07.017>
- Zilker, M., Sörgel, F., & Holzgrabe, U. (2019). A systematic review of the stability of finished pharmaceutical products and drug substances beyond their labeled expiry dates. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 166, 222–235. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.01.016>
- Zontov, Y. V., Rodionova, O. Ye., Kucheryavskiy, S. V., & Pomerantsev, A. L. (2017). DD- SIMCA – A MATLAB GUI tool for data driven SIMCA approach. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 167, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2017.05.010>