UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento de método analítico rápido de cefalexina
na forma pó para suspensão oral por espectroscopia no
infravermelho.

Rogério Takao Okamoto

Dissertação para a obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Terezinha de Jesus Andreoli
Pinto

São Paulo
2014

Resumo

Okamoto, R.T. **Desenvolvimento de método analítico rápido de cefalexina na forma pó para suspensão oral por espectroscopia no infravermelho**. 140 páginas. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A cefalexina é um dos antibióticos mais prescritos no Brasil e a sua disponibilidade nas instituições de saúde é de extrema importância para o tratamento adequado e seguro dos pacientes. Porém a distribuição dos medicamentos é prejudicada pela dificuldade de liberação pelos laboratórios de controle de qualidade que utilizam métodos convencionais como: o biológico (Difusão em Ágar) e o cromatográfico (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência), que demandam tempo de análise e não permitem a obtenção de resultados em tempo real. O maior desafio dos centros produtivos é desenvolver métodos capazes de realizarem as análises dos produtos de forma rápida e eficaz durante as fases mais críticas da produção. As técnicas espectroscópicas por infravermelho são alternativas aos métodos convencionais, tendo como vantagens a rapidez, a capacidade de análise de amostras nas suas formas físico-químicas originais e a possibilidade de projetar a sua utilização na Tecnologia Analítica de Processos (PAT). Com esse propósito foi desenvolvido um método por espectroscopia no infravermelho médio (MID) por reflectância difusa (DRIFTS) combinado à técnica de regressão múltipla por mínimos quadrados parciais (PLS) para análise de cefalexina na forma pó para suspensão oral. A avaliação da eficácia do método desenvolvido foi feita mediante cálculo da precisão e exatidão do método e posteriormente os resultados experimentais foram submetidos à análise estatística. A verificação da equivalência dos métodos foi feita utilizando análise de variância (ANOVA) e, para finalizar o trabalho, foi determinado o intervalo de tolerância (δ) do método. O método espectroscópico apresentou significativa variabilidade de resultados, porém uma técnica padronizada de preparo das amostras de calibração capaz de produzir misturas homogêneas do fármaco com placebo, aliado à seleção criteriosa das regiões espectrais e tratamento espectral adequado, foi determinante para o desenvolvimento de um método equivalente aos convencionais, atendendo aos requisitos da PAT. Portanto, este trabalho pode servir de ferramenta para o avanço da PAT pelos produtores e agência regulatória no Brasil (ANVISA).

Palavras chave: infravermelho, DRIFTS, PAT, PLS, cefalexina.

Abstract

Okamoto, R. T. **Development of rapid analytical method of cephalexin in oral suspension powder by infrared spectroscopy**. 140 p. Thesis (Master in Science: Drug and Medicines) - Faculty of Pharmaceutical Sciences, São Paulo University, São Paulo, 2014.

Cephalexin is the most prescribed antibiotics in Brazil and its availability in health institutions is of utmost importance for the proper and safe treatment of patients. But the distribution of drugs is hindered to difficulty of release by quality control laboratories using conventional methods such as biological (Agar Diffusion) and HPLC (High Performance Liquid Chromatography), which require analysis time and not allow to obtain results in real time. The biggest challenge of manufacturing centers is to develop analytical methods to perform quickly and effectively analyzes of the products during the most critical phases of production. The infrared spectroscopic technique is alternative to conventional methods, with the advantages of speed, the ability to analyze samples in their original physical-chemical forms and the possibility to use in designing the Process Analytical Technology (PAT). For this purpose, a method was developed in the mid-infrared spectroscopy (MID) by diffuse reflectance (DRIFTS) combined to technique of partial least squares (PLS) regression for cephalexin analysis in oral suspension product. Assessing the effectiveness of the method was done by calculation of precision and of the method and then the experimental results were subjected to statistical analysis. The equivalence of methods was verified using analysis of variance (ANOVA) and, to complete the work, the tolerance interval (δ) was determined. The spectroscopic method showed significant variability in results, but a standardized technique for preparation of calibration samples able to produce homogeneous mixtures of the drug with placebo, combined to careful selection of spectral regions and appropriate spectral treatment, was crucial for the development of an equivalent method to conventional, meeting the requirements of PAT. Therefore, this work can serve as a tool for advancing the PAT by manufacturers and regulatory agency in Brazil (ANVISA).

Keywords: Infrared, DRIFTS, PAT, PLS, cephalexin.

Introdução

Nas diferentes classes de fármacos, os antimicrobianos estão entre os mais comumente prescritos. O uso indiscriminado e, muitas vezes, incorreto dos agentes antimicrobianos constitui o principal fator para o surgimento de patógenos resistentes.

O sucesso da terapia antimicrobiana está intimamente relacionado à concentração do antibiótico no local da infecção, devendo ser suficiente para inibir o crescimento do microrganismo responsável pela infecção. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, a cefalexina é um dos antibióticos mais prescritos no país, implicando em aumento da necessidade de seu abastecimento junto às instituições de saúde.

Apesar dos laboratórios produtores privados ou oficiais, por exemplo, a Fundação para o Remédio Popular – “Chopin Tavares de Lima” - FURP, possuir alta capacidade de produção deste medicamento, o tempo despendido nas análises de controle de qualidade dificultam as atividades laboratoriais.

Essa limitação pode prejudicar a logística adequada do fluxo produtivo e retardar ações de ajustes eventualmente necessárias para garantir a qualidade do produto final. Alternativamente ao controle de qualidade convencional, pode ser empregado um controle de processo, denominada de Tecnologia Analítica de Processos (*PAT*), que corresponde à análise química ou física dos materiais durante o processo produtivo.

Entre as vantagens da análise de processo em relação à análise de laboratório convencional, destacam-se: a velocidade da análise permitindo rápida retroalimentação do sistema de qualidade, a eliminação da amostragem manual com ganho em segurança, a minimização dos erros do operador, a capacidade de manter a integridade da amostra e a menor geração de resíduos.

Os métodos convencionais, que constam em farmacopéias, utilizados para a determinação do teor ou potência de cefalexina demandam um tempo de análise relativamente alto para obtenção de resultados.

Diversos métodos analíticos por espectroscopia no infravermelho foram desenvolvidos como alternativas aos métodos oficiais e, em grande parte, estão fundamentados na quimiometria com utilização de espectroscopia no infravermelho com reflectância difusa por transformada de Fourier (DRIFTS) associada à tecnologia computacional e métodos estatísticos de análise, por exemplo, regressão por mínimos quadrados parciais (PLS).

A espectroscopia infravermelha moderna é uma ferramenta rápida e versátil e tem aplicação tanto na determinação qualitativa como quantitativa de substâncias moleculares de todos os tipos. Pode ser também um método efetivo de se obter espectros infravermelhos diretamente de amostras trituradas, preparadas de forma simples, com a vantagem de se obter dados a partir de materiais que não sofreram alterações significativas de sua forma original.

Assim, o emprego da espectroscopia infravermelha na avaliação da qualidade de cefalexina na forma farmacêutica pó para suspensão é de grande interesse, porque reduz o tempo de análise, permite a liberação imediata dos lotes produzidos e possibilita o controle de qualidade do processo produtivo.

Conclusão

Os modelos de regressão linear múltiplos para a determinação de doseamento de cefalexina na forma pó para suspensão oral, empregando-se DRIFTS, na região do infravermelho médio, são susceptíveis a variabilidades e estão relacionadas a parâmetros ambientais, analíticos e espectrais.

As amostras de calibração são fundamentais para o sucesso de um modelo de calibração. Suas características devem ser obedecidas para garantir que o modelo ou a curva de calibração construída, tenha uma capacidade preditiva adequada.

As principais características das amostras de calibração são:

- 1- Devem ser homogêneas, para minimizar a variabilidade das leituras.
- 2- Devem conter todos os componentes da amostra analisada, para garantir que os espectros tenham as características mais semelhantes possíveis da amostra comercial.
- 3- Deve abranger a faixa de concentração de interesse para justificar a comparação da relação concentração e resposta obtida pela curva com as amostras analisadas.
- 4- Devem ser preparadas nas mesmas condições (temperatura, umidade, manipulação, etc.), pois esses fatores externos influenciam na homogeneidade e nas características físico-químicas das amostras. Como testado anteriormente, fatores como umidade e energia da lâmpada têm grande impacto nos dados espectrais.
- 5- Devem ser preparadas de forma independente e individual (preparadas sem diluições ou adições sucessivas de componente(s)). A necessidade de trituração das amostras, relacionada à homogeneidade, é um fator de erro e uma fonte de desvio. Uma amostra triturada, adicionada de um dos componentes com características físicas, como tamanho de partículas, diferentes apresenta maior problema de

homogeneização. Essa fonte de erro pode prejudicar o preparo de uma amostra homogênea causando desvios indesejáveis no modelo de calibração.

6- O número de amostras no conjunto de calibração deve corresponder a, no mínimo, três vezes o número de componentes que se deseja estimar.

7- A curva ou modelo de calibração será satisfatória se a média dos valores de concentração obtida das cinco leituras apresentarem erro médio de $\pm 5\%$ em relação à concentração real preparada. Isto garante a homogeneidade das amostras e a precisão do método.

Amostras de conferência ou validação externa:

1- Devem ser preparadas de forma independente das amostras de calibração. Essa característica permite uma avaliação independente da eficácia do modelo e também da técnica de preparo das amostras.

2- São amostras de concentrações conhecidas utilizadas para avaliar o desempenho da curva de calibração construída. A eficácia é avaliada mediante cálculo de recuperação dos resultados de concentração obtidos pela curva em relação aos seus valores reais.

3- O erro calculado, dos valores de concentração obtidos pelo modelo de calibração e os seus valores estimados, indica o erro que se pode esperar para estimar valores de amostras reais. O erro médio obtido não deve ser superior a $\pm 5\%$.

4- Para validação externa, geralmente utiliza-se um número de amostras próximo a 30% do total de amostras de calibração.

5- É importante definir intervalos de tempo apropriados de análise de amostra de conferência para verificar a possível deterioração gradual no desempenho da calibração inicial. Esse intervalo pode ser definido como: antes de cada leitura de amostra, ou a cada 5 horas, ou diário. A escolha vai depender da frequência de

utilização do modelo, e também dos controles dos fatores ambientais e instrumentais que interferem nos dados espectrais das amostras.

6- Os desvios encontrados na verificação do modelo por amostras de verificação podem ser indício de alteração de uma ou mais condições de execução do teste.

Características das amostras teste:

1- Devem ser preparadas e/ou manipuladas de forma fidedigna às amostras de calibração.

2- Devem ser preparadas, no mínimo, em triplicata.

3- O desvio padrão relativo entre os resultados deve ser $\leq 5\%$.

As análises estatísticas concluíram que o método espectroscópico desenvolvido pode ser equivalente aos métodos convencionais por CLAE e biológico. E, portanto, uma alternativa aos métodos convencionais, com as vantagens de redução do tempo analítico, redução da geração de resíduos, maior segurança para o analista e análise de liberação paramétrica. Este trabalho pode servir de ferramenta para o avanço da PAT pelos produtores e agência regulatória no Brasil, a ANVISA.

Referência Bibliográfica

AMERICAN Society for Testing and Materials (ASTM) Committee. E1655 – 05: Standard Practices for Infrared Multivariate Quantitative Analysis. West Conshohocken, USA, 2005.

BLANCO, M.; ALCALA, M. Simultaneous quantitation of five active principles in a pharmaceutical preparation: Development and validation of near infrared spectroscopy method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.27, n.2-3, p.280-286, fev. 2006.

BLANCO, M.; COELLO, J.; ITURRIAGA, H; MASPOCH, S.; POU, N. Development and validation of near infrared method for the analytical control of a pharmaceutical preparation in three steps of manufacturing process. *Fresenius J. Anal Chem*, v.368, p.534-539, 2000.

BRAGA, J.W.B.; POPPI, R. J. Validação de Modelos de Calibração Multivariada: Uma Aplicação na Determinação de Pureza Polimórfica de Carbamazepina por Espectroscopia no Infravermelho Próximo. *Quím. Nova*, vol. 27, No.6, p.1004 – 1011, 2004.

BRASIL, Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003, publicada no D.O.U. de 02/06/2003, Brasília, 2003.

BRERETON, R.G. Introduction to multivariate calibration in analytical chemistry. *Analyst*, v.125, p.2125-2154, 2000.

BRERETON, R.G.; *Chemometrics: Data Analysis for the Laboratory and chemical Plant*. Chemical Analysis Series, Chichester: John Wiley & Sons, Ltda, 2003.

BRUNTON, L; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, I.; PARKER, K.; Goodman & Gilman; *Manual of pharmacology and therapeutics*. 11 ed., p747-748, c.48, 2008.

CALLIS, J.B.; ILLMAN, D.L.; KOWALSKI, B.R.; *Anal. Chem.*, v.59, A624, 1987.

CEPHALEXIN SUBSTANCE SUMMARY; disponível no site: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=50050891&loc=es_rss>; acessado em 21 de maio de 2011).

CEPHALEXIN DESCRIPTION; disponível na internet no site: <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5681d4d2-9b67-4cac-9b94-8368f9978231#nmlm34089-3>>; acessado em 21 de maio de 2011).

COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. *Cromatografia líquida de alta eficiência*. In. *Fundamentos de Cromatografia*. São Paulo: Editora da Unicamp, c.9, 2006.

COOLEY, R.; EGAN, J. The impact of process analytical technology (PAT) on pharmaceutical manufacturing. *American Pharmaceutical Review*. v.7, n.1, p.62-68, jan. 2004

DCB 2007 - LISTA CONSOLIDADA. Disponível na internet no site: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/dcb.htm>>; acessado em 19 de maio de 2011

EL-GINDY, A.; HADAD, G.M. Chemometrics in Pharmaceutical Analysis: An Introduction, Review, and Future Perspectives. *Journal of AOAC International*, Maryland, EUA, v.95, n.3, p.609-623, 2012.

ESBENSEN, K.H.; GUYOT, D.; WESTAD, F.; HOUMOLLER, L.P. Multivariate Data Analysis: In Practice: An Introduction to Multivariate Data Analysis and Experimental Design 5.ed., p.203-209, 2002.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v.1, p.258-269 e p.262- 269. Disponível na internet no site: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf>, acessado em 19 de maio de 2011.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. pt.2, p.764-765. Disponível na internet no site: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/farmacopeia_volume_2_2803.pdf>, acessado em 19 de maio de 2011

FERRÃO, M.F.; Técnicas de reflexão no infravermelho aplicadas na análise de alimentos. Tecno-lóg., Santa Cruz do Sul, v.5, n.1, p.63-85, 2001

FEVOTTE, G.; CALAS, J.; PUEL, F.; HOFF, C.; Applications of NIR spectroscopy to monitoring and analyzing the solid state during industrial crystallization processes. Int. J. Pharm., v.273, p.159, 2004.

FOOD and Drug Administration - FDA. Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. Rockville, USA, 2004.

FOOD and Drug Administration - FDA. Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. Rockville, USA, 2006.

FOOD and Drug Administration - FDA. Pharmaceutical CGMPs for the 21st century - a risk-based approach - Final Report. Rockville, USA, 2004.

GUO J.H., SKINNER G.W., HARCUM W.W., MALONE J.P., WEYER L.G.; Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical solid dosage form. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.25, n.12, p.1267-1270, 1999.

GUPTA, A.; PECK, G.E.; MILLER, R.W., MORRIS, K.R. Real-time near-infrared monitoring of content uniformity, moisture content, compact density/tensile strength, and young's modulus of roller compacted powder blends. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.94, n. 7, p. 1589-1597, jul. 2005

HERVÉ, A. Partial Least Square Regression PLS-Regression; Encyclopedia of Measurement and Statistics; Neil Salkind (Ed.), 2007.

ICH Guidance for industry Q2B Validation of analytical procedures: Methodology, 1996. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM128049.pdf>>. Acessado em: 10 de fevereiro de 2011.

ICH –International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration for Human Use: Validation of analytical procedures: methodology. ICH Steering Committee, 1996.

JAMRÓGIEWICZ, M.; Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.66, p.1-10, 2012.

JEFFERY, G.H.; BASSETT, J.; MENDHAM, J.; DENNEY, R.C. *Vogel's TEXTBOOK OF QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS*. 5.ed., 1989.

LOURENÇO, F.R., KANEKO, T.M., PINTO, T.J.A. Validation of Erythromycin Microbial Assay Using an Alternative Experimental Design. *Journal of AOAC International*; v.90, n.4, 2007.

LOURENÇO, F.R., PINTO, T.J.A. Comparison of three experimental designs employed in gentamicin microbiological assay through Agar diffusion. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*; v.45, n.3, jul/esp. 2009.

LUNDSTEDT-ENKEL, K.; GABRIELSSON, J.; OLSMAN, H.; SEIFERT, E.; PETTERSSON, J.; LEK, P.M. Different multivariate approaches to material discovery, process development, PAT and environmental process monitoring. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 84, p. 201-207, 2006.

MORENO, A.H., SALGADO, H.R.N. Development and Validation of the Quantitative Analysis of Ceftazidime in Powder for Injection by Infrared Spectroscopy; *Physical Chemistry*, 2(1), p.6-11, 2012.

OLIVEIRA, F.C., SOUZA, A.T.P.C., DIAS, J.A., DIAS, S.C.L., RUBIM, J.C.; A escolha da faixa espectral no uso combinado de métodos espectroscópicos e quimiométricos. *Quím. Nova*, v.27, p.218-225, 2004.

OSBORNE, S.D., JORDAN, R.B., KÜNNEMEYER, R.; Method of wavelength selection for partial least square. *Analyst*, v.122, p.1531-1537, 1997.

PARISOTTO, G., FERRÃO, M.F., FURTADO, J.C., MOLZ, R.F.; Determination of amoxicillin content in powdered pharmaceutical formulations using DRIFTS and PLS. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n.1, jan./mar., 2007.

PINTO, T.J.A., KANEKO, T.M., PINTO, A.F.; Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2010, p.631-693.

RANDALL, D.T. *An Introduction to Partial Least Squares Regression*; SAS Institute Inc., Cary, NC; acessado em: <http://support.sas.com/techsup/technote/ts509.pdf> (acesso realizado em 13 de junho de 2013)

ROGGO, Y.; JENT, N.; EDMOND, A.; CHALUS, P.; ULMSCHNEIDER Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.61, n.1-2, p.100-110, set. 2005.

ROSA, S.S., BARATA, P.A., MARTINS, J.M., MENEZES, C.M. Development and Validation of a method for active drug identification and content determination of ranitidine in pharmaceutical products using near-infrared reflectance spectroscopy: A parametric release approach. *Talanta*, n.75, p.725-733, 2008.

ROSSIGNOLI, P.; PONTAROLO, R.; CORRER, C.J. Determinação espectroscópica multivariada de glucosamina e condroitina em formulações farmacêuticas. *Quím. Nova*, v.31, n.6, p.1285-1289, 2008.

SABIN, J.G., FERRÃO, M.F., FURTADO, J.C.; Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* v.40, n.3, jul./set., 2004.

SAHNI, N.S.; ISAKSSON, T.; NAES, T.; In-line near infrared spectroscopy for use in product and process monitoring in the food chemistry; *J. Near Infrared Spectrosc.*, v.12, n.77 2004

SENA, M.M.; CHAUDHRY, Z.F.; COLLINS, C.H., POPPI, R.J. Direct Determination of diclofenac in pharmaceutical formulations containing B vitamins by using UV spectrophotometry and partial least square regression. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 36, p.743-749, 2004.

SINGH, P.C.; BHAMIDIPATI, S.; SINGH, R.K.; SMITH, R.S.; NELSON, P.E. Evaluation of in-line sensors for prediction of soluble and total solids/moisture in continuous processing of fruit juices; *Food Control*, v.7, n.141, 1996.

SKOOG, D.A., HOLLER, F.J., NIEMAN, T.A. *Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Princípios de Análise Instrumental*. 5.ed. Porto Alegre, Bookman Companhia Editora, 2002. cap.28, p.646-672.

SKOOG, D.A., HOLLER, F.J., NIEMAN, T.A.; *Aplicações da Espectrometria no Infravermelho*, ed.5. Porto Alegre, Bookman Companhia Editora, 2002. cap.17, p.363-382, 2002.

SOUZA, J. S. D.; FERRÃO, M. F.; *Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I : Dosagem por regressão multivariada*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.42, n.3, p.437-445, 2006.

STORDRANGE, L.; LIBNAU, F.O.; MALTHER-SORENSEN, D.; KVALHEIM, O. M. Feasibility study of NIR for surveillance of a pharmaceutical process, including a study of different preprocessing techniques. *Journal of Chemometrics*, v.16, n.8-10, p.529-541, 2002.

SUN, D.W. Infrared spectroscopy for food quality analysis and control. *Academic press (st)*, 1.ed, v.1., p.83-104, 2008.

TREVISAN, M.G., POPPI, R.J. Química analítica de processos. *Quím. Nova*, v.29, n.5, 2006.

UNITED States Pharmacopeia. 36 ed. 2013. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention, *USP36 / NF31: General Chapter <1010> Analytical Data – Appendix E*, Rockville, USA, v.1, p.458-460

UNITED States Pharmacopeia. 36 ed. 2013. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention, *USP36 / NF31: General Chapter <621> Chromatography – Appendix E*, Rockville, USA, v.1.

UNITED States Pharmacopeia. 32.ed. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention, 2009. p.1870-1873.

VALDERRAMA, P., Braga, J.W.B.; Poppi, R.J.; Estado da arte de figuras de mérito em calibração multivariada. *Quím. Nova*, v.32, n.5, 2009.

WOLD, S.; SJÖSTROM, M.; ERIKSSON, L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics; *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 58, p. 109-130, 2001.

WORKMAN, J.; KOCH, M.; VELTKAMP, D.J. Process Analytical Chemistry. *Anal. Chem.*, v.75, n.12, p.2859-2876, 2003.

WORKMAN, J. Review of Process and Non-invasive Near-Infrared and Infrared Spectroscopy. *Appl. Spectrosc. Ver.*, v.34, n.1, p.1993-1999, 1999.