



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAROLINE VIEIRA DE SOUSA LIMA

**UTILIZAÇÃO DE INFRAVERMELHO NO CONTROLE DA QUALIDADE DE
MEDICAMENTOS**

BRASÍLIA
2019

CAROLINE VIEIRA DE SOUSA LIMA

**UTILIZAÇÃO DE INFRAVERMELHO NO CONTROLE DA QUALIDADE DE
MEDICAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à
Universidade de Brasília (UnB) como pré-requisito para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Prof.^a Dra. Yris Maria Fonseca-Bazzo.

BRASÍLIA

2019

CAROLINE VIEIRA DE SOUSA LIMA

**UTILIZAÇÃO DE INFRAVERMELHO NO CONTROLE DA QUALIDADE DE
MEDICAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à
Universidade de Brasília (UnB) como pré-requisito para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Prof.^a Dra. Yris Maria Fonseca-Bazzo.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Yris Maria Fonseca-Bazzo
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dr. Diegue Henrique Nascimento Martins
Universidade de Brasília (UnB)

BRASÍLIA

2019

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Alessandra, por todo amor que me deu ao longo da vida e pela compreensão, dedicação e apoio. Agradeço à minha família, onde cada um me auxiliou com afeto. À minha orientadora, Yris, pela atenção e auxílio ao longo desse processo. Aos amigos do trabalho, pela compreensão e carinho diários. E aos amigos das mesinhas, que refletem o melhor de mim e que sempre colaboraram com minha felicidade.

“A vida é um incêndio: nela dançamos, salamandras mágicas”.

Mario Quintana.

RESUMO

Este trabalho avalia a utilização do infravermelho no controle de qualidade de medicamentos, destacando a importância da espectroscopia no infravermelho (IV) e espectroscopia no infravermelho próximo (IVP) nos ensaios de quantificação e qualificação de medicamentos. Nos últimos anos, esse método de análise tem se tornado uma ferramenta de grande utilidade para o Controle de Qualidade (CQ) na indústria farmacêutica, onde este é um dos sistemas que garante a segurança, a qualidade e a eficácia dos medicamentos, juntamente à Garantia da Qualidade (GC), na qual estão incluídas as Boas Práticas de Fabricação (BPF). A espectroscopia de infravermelho obteve grande receptividade em diversas áreas de pesquisa por ser uma técnica ativa, simples e não destrutiva, que permite a quantificação de inúmeros componentes químicos em amostras. A técnica de espectrofotometria de IVP proporciona alta versatilidade também pela possibilidade de trabalhar com medicamentos nas suas mais variadas formas farmacêuticas: pastas, líquidos, sólidos e semilíquidos. Além de ser um método confiável na identificação de matérias-primas a partir da utilização da sonda de fibra óptica, que é um componente de agilidade do teste de identificação coerente às boas práticas de fabricação de medicamentos. Observou-se que aspectos como a umidade e temperatura ambiente (25°C), o posicionamento da amostra, sua geometria e granulometria devem ser considerados durante a obtenção dos espectros de refletância. A principal funcionalidade do IV é a identificação de matéria-prima e de produtos no controle de qualidade. Já as aplicações analíticas relevantes do IVP são a determinação de água, a amostragem de lotes e a identificação de alterações durante processos de granulação, compressão e revestimentos. Desta forma, as técnicas de infravermelho e infravermelho próximo atestam ser, por meio de aplicações analíticas, métodos eficazes, práticos e não destrutivos, uma vez que asseguram a qualidade da análise e integridade da amostra.

Palavras-chave: Quantificação. Infravermelho. Infravermelho próximo. Controle da Qualidade. Boas Práticas de Fabricação.

ABSTRACT

This work evaluates the use of infrared in drug quality control, highlighting the importance of infrared (IR) spectroscopy and near infrared spectroscopy (NIR) in quantification and drug qualification tests. In recent years, this method of analysis has become a very useful tool for Quality Control (QC) in the pharmaceutical industry, where it is one of the systems that guarantees the safety, quality and efficacy of the medicines, together with the Guarantee of Quality (GQ), which includes Good Manufacturing Practices. Infrared spectroscopy has received great receptivity in several areas of research because it is an active, simple and non-destructive technique that allows the quantification of numerous chemical components in samples. The technique of near infrared spectrophotometry provides high versatility also by the possibility of working with drugs in its most varied pharmaceutical forms: pastes, liquids, solids and semi-liquids. In addition to being a reliable method in identifying raw materials from the use of the fiber optic probe, it is an agility component of the identification test consistent with good drug manufacturing practices. It was observed that aspects such as humidity and ambient temperature (77°F), positioning of the sample, its geometry and grain size should be considered during obtaining the reflectance spectra. The main functionality of IR is the identification of raw material and products in quality control. The relevant analytical applications of the NIR are water determination, batch sampling and identification of changes during granulation, compression and coating processes. Thus, infrared and near infrared techniques prove, through analytical applications, effective, practical and non-destructive methods, since they assure the quality of the analysis and the integrity of the sample.

Keywords: Quantification, NIR, IR, quality control, Good Manufacturing Practices, qualification.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do CQ de matérias-primas na indústria farmacêutica.....	29
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Regiões Espectrais do Infravermelho.....	25
Tabela 2 – Comparação da Espectroscopia IV com IVP.....	26

LISTA DE SIGLAS

- ACP:** Análise dos Componentes Principais
- Anvisa:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- BPFs:** Boas práticas de Fabricação
- CQ:** Controle da Qualidade
- GQ:** Garantia da Qualidade
- IV:** Infravermelho
- IVP:** Infravermelho Próximo
- PCR:** Principais Componentes de Regressão
- RLM:** Regressão Linear Múltipla
- RMQP:** Regressão por Mínimos Quadrados Parciais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPFs)	16
4.2. CONTROLE DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS	16
4.3. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (IV)	17
4.3.1. IMPORTÂNCIA	17
4.3.2. COMO FUNCIONA	19
4.3.3. BIBLIOTECA DE DADOS	22
4.4. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO (IV-IVP).....	22
4.4.1. IMPORTÂNCIA	22
4.4.2. COMO FUNCIONA	24
4.4.3. APLICAÇÕES	27
5. CONCLUSÃO	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as indústrias farmacêuticas veem tornando-se evidentes no mercado mundial. Contudo, há uma necessidade de desenvolvimento de métodos de controle e gestão da qualidade. Neste cenário, observou-se a importância de avaliar a utilização do infravermelho no controle de qualidade de medicamentos, destacando a importância da espectroscopia no infravermelho (IV) e a espectroscopia no infravermelho próximo (IVP) afim de avaliar novas técnicas rápidas para identificação de medicamentos. No âmbito industrial, o Controle de Qualidade (CQ) é de suma importância pois garante a confiabilidade, qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos disponibilizados à população. O CQ desempenha uma função essencial que garante a qualidade do produto e consequentemente, do medicamento comercializado (SILVA, et. al., 2013).

De acordo com Silva e Abreu (2015), define-se CQ como o conjunto de operações que asseguram e averiguam, por meio de testes farmacopeicos, a segurança e a eficácia dos medicamentos. A partir disso, a espectroscopia de infravermelho é uma ferramenta de grande utilidade para o CQ. Na indústria farmacêutica, este é um dos sistemas que opera juntamente à Garantia da Qualidade (GQ), na qual está inclusa nas BPFs (MORETTO, 2002).

Para que ocorra a efetividade e qualidade dos medicamentos comercializados no mercado, as BPFs preconizam e auxiliam padrões mínimos necessários de qualidade, utilizando a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 (2010), a qual estabelece os requisitos mínimos necessários a serem seguidos na produção de medicamentos. Além de padronizar o cumprimento destes requisitos durante as auto inspeções que ocorrem anualmente, gerenciadas pelo setor da GQ, e durante as inspeções efetuadas pela Anvisa na indústria farmacêutica, esta assegura que os produtos de uma indústria de medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade mínimos exigidos para que possam ser utilizados pela população. Para tal, deve cumprir com todas as legislações e guias internacionais vigentes.

De acordo com Kahmann (2017), a espectroscopia de infravermelho (IV) obteve grande receptividade em diversas áreas de pesquisa por ser uma técnica ativa, simples e não destrutiva, que permite a quantificação de inúmeros componentes químicos em amostras. Para mais, informa a relevância da disponibilidade de técnicas e métodos analíticos capazes de comprovar a qualidade e autenticidade de medicamentos, visto os inúmeros casos relatados e as graves consequências resultantes da prática de identificação indevida de uma amostra ou até mesmo a sua alteração (MORETTO, 2002).

O uso da espectroscopia de infravermelho mostrou-se confiável na identificação de componentes de produtos e matérias-primas a partir da utilização da sonda de fibra óptica – componente de agilidade do teste de identificação condizente às BPFs de medicamentos. Benefícios indispensáveis da sua utilização abrangem a confiabilidade dos resultados, a agilidade no tempo da análise – na quantidade mínima de amostra utilizada e na precisão da qualificação e caracterização de estruturas complexas –, visto o grande número de matérias-primas e produtos que podem ser identificados, considerando seus excipientes e princípios ativos de sua formulação (BLANCO, 2001).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a utilização de infravermelho no controle de qualidade de medicamentos por meio de revisão da literatura científica, destacando a importância da espectroscopia no infravermelho (IV) e espectroscopia no infravermelho próximo (IVP) nos ensaios de quantificação e qualificação de medicamentos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar levantamento de métodos utilizados com equipamentos com uso de infravermelho;
- Avaliar a utilização e a validação da espectroscopia no IV e IVP;
- Verificar suas importâncias e funcionalidades.

3. METODOLOGIA

A fim de atingir os objetivos propostos neste estudo, e para se ter conhecimento acerca do que se tem produzido sobre a utilização do infravermelho no controle de qualidade de medicamentos, realizou-se uma imersão em bancos de dados como: portal de periódicos da CAPES e bibliotecas digitais como: *Google Scholar*, *Pubmed*, *Scielo* e *Scopus*. Com o intuito de delimitar, de forma concisa, as produções que mais se aproximavam com o objeto de estudo, e que melhor contribuiriam para o embasamento teórico deste trabalho, fez-se o uso de palavras-chaves, em português e inglês, e a utilização de um filtro “ano de publicação” entre os anos de 2015 e 2019. Durante o levantamento de dados, aplicou-se os seguintes termos no campo de pesquisa: controle de qualidade; infravermelho; infravermelho próximo; boas práticas de fabricação; *infrared*; *control quality*; e *pharmacology*. A busca propiciou o acesso à artigos, teses e dissertações que auxiliaram no embasamento no decurso do estudo.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPFs)

O conceito de Boas Práticas de Fabricação (BPFs) é composto, de acordo com a Anvisa (RDC nº 17, de 16 de abril de 2010), por normas obrigatórias que padronizam e estabelecem conceitos e técnicas de boa qualidade para produtos, processos e serviços, aspirando amparo aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja obrigação é zelar pela segurança da sociedade.

A crescente fabricação de medicamentos tem demandado um esforço expressivo das indústrias farmacêuticas no sentido de se adequarem às normas e procedimentos legais relativos ao controle e garantia da qualidade. Desta forma, um sistema de garantia de qualidade deve certificar que os requisitos das BPFs sejam exercidos da maneira imposta pela regulamentação. Estes englobam a produção, o controle de qualidade, a pesquisa, o desenvolvimento, as definições de responsabilidades e a realização dos controles necessários nas diversas etapas do processo de produção dos medicamentos, bem como a determinação de um sistema de logística que garante que os medicamentos e insumos farmacêuticos sejam manipulados, distribuídos e armazenados, a fim de garantir a qualidade, durante o prazo de validade, destes medicamentos. Para mais, conforme Moretto (2002) e Fiocchi (2003) é imprescindível a realização regular de auto inspeções, que avaliem o cumprimento e a efetividade do sistema de garantia da qualidade em todos os setores da indústria.

As BPFs de Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica, segundo a Anvisa (2010), se dão por meio da RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Esta estabelece os requisitos mínimos necessários a serem seguidos na produção de medicamentos, para padronizar o cumprimento das BPFs durante as autoinspeções e inspeções. As matérias-primas, excipientes e princípios ativos utilizados na indústria farmacêutica, estão sujeitos a requisitos de qualidade farmacêutica descritos nas BPFs. Para garantir a máxima confiabilidade e segurança do produto, as diretrizes das BPFs, contidas na RDC nº 17, requerem análises especiais, visto que, além dos testes rotineiros de liberação da substância, a identificação deve ser realizada para todo recipiente de matéria-prima de todos os lotes (AMORIM, *et. al.*, 2013).

4.2 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

As indústrias farmacêuticas compõem uma das maiores potências para desenvolvimento científico-econômico no mundo. Hasenclever (2010) assinala que, no

Brasil, todas as empresas que operam para fabricação de insumos terapêuticos e correlatos devem seguir regulamentações e legislações estipuladas pelo país. A necessidade de desenvolvimento de métodos de controle e gestão da qualidade tem se colocado como uma condição de melhoria da competitividade e permanência das indústrias em seu setor de atuação.

Os principais benefícios do controle de qualidade incluem, de acordo com Lachman (2001), a redução de tempo, de desperdícios, de otimização de processos, de padronização de procedimentos, de qualidade do ambiente, dos insumos utilizados e dos produtos acabados. Contudo, os deveres da indústria farmacêutica para com a população estão muito além deste conceito. Para Lachman (2001), garantir a qualidade contínua associada a um serviço apropriado e a um custo acessível se faz fundamental.

De acordo com Pinto (2003), a credibilidade do medicamento industrializado exige a qualificação do analista, modernidade das indústrias e equipamentos utilizados por elas, qualidade dos serviços e segurança dos produtos fabricados.

O CQ é parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM), cujas atividades envolvidas são análises de matérias-primas e produtos, amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e liberação que asseguram que os ensaios fundamentais e relevantes sejam realizados garantindo a segurança e eficácia dos produtos liberados para venda ou fornecimento, garantindo que a qualidade dos mesmos seja assegurada.

No cenário atual, Machado (2015) coloca a indústria farmacêutica como parte fundamental do sistema de cuidados à saúde, uma vez que a mesma conduz as pesquisas, fabricação e comercialização dos medicamentos. Esta segue uma rigorosa legislação vigente regida pela Anvisa assegurando por legislações, como RDCs, órgãos e procedimentos internos realizados pela Anvisa como auditorias a cada dois anos, assim como auditorias internas realizadas pela própria indústria gerenciadas pelo setor da GQ com o intuito de assegurar que os produtos são constantemente produzidos e controlados com padrões de qualidade apropriados, desde o recebimento da matéria-prima até a expedição do produto acabado.

4.3 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (IV)

4.3.1 IMPORTÂNCIA

No momento atual, a espectroscopia de infravermelho ganhou grande aceitação em diversas áreas de pesquisa por ser uma técnica rápida, simples e não destrutiva que permite

a quantificação e qualificação de diversos componentes químicos em amostras, como aponta Kahmann (2017). Conforme Scafi (2000), os inúmeros casos relatados recentemente e as graves consequências decorrentes da prática de falsificação de medicamentos ou a identificação indevida de uma amostra revelam a importância da disponibilidade de métodos específicos e técnicas analíticas capazes de certificar a qualidade e autenticidade de medicamentos.

A espectroscopia de infravermelho é uma ferramenta de grande serventia para o CQ na indústria farmacêutica como a identificação de medicamento. Ele é um dos sistemas que assegura a qualidade, a segurança e eficácia dos medicamentos, aliado à Garantia da Qualidade, na qual estão incluídas as BPFs. Sendo assim, Moretto (2002) salienta a aplicabilidade deste método, utilizando sonda de fibra óptica configurada em infravermelho próximo, na padronização de princípios ativos para construção de biblioteca espectral que fica armazenada na base de dados do equipamento.

A principal aplicação da espectroscopia de infravermelho efetua-se no teste de identificação realizado por meio da comparação do espectro da matéria-prima em análise, com um espectro contido na biblioteca de referência. Esta biblioteca é desenvolvida utilizando amostras aprovadas das matérias-primas. Uma aplicação típica de desenvolvimento de método qualitativo em IV, no qual se enquadra a construção da biblioteca espectral, incluirá as seguintes fases: seleção do equipamento; qualificação do equipamento; estudo de viabilidade; seleção das amostras; desenvolvimento, validação e manutenção da biblioteca; controle de mudanças; leitura da amostra de maneira direta; e comparação da amostra ao espectro de referência.

De acordo com PASG (2001), a seleção do equipamento deve ser baseada nas aplicações para a qual este se destina, voltando a atenção para a adequação e compatibilidade do acessório com o tipo de amostras a serem analisadas. A qualificação é necessária para provar que o equipamento é adequado para o uso pretendido e atende os requisitos – qualificação de design; instalação; performance e operacional.

Para realizar a análise de identificação, faz-se necessária a leitura do branco do equipamento com a limpeza deste com acetona, já que o espectrofotômetro IV é sensível à água, servindo assim como uma calibração do equipamento para que interferências, como a contaminação da amostra ou umidade excessiva do ambiente, não comprometam o resultado final do teste de identificação. Posteriormente, realiza-se a leitura da amostra, que é posta sob o feixe de luz infravermelho do equipamento (BLANCO, *et. al.*, 1997).

As vantagens desse método são inúmeras em virtude da análise feita de maneira rápida e precisa, a utilização de uma quantidade mínima da amostra e o benefício de ser um método preciso para qualificar e caracterizar estruturas complexas, tornam o IV um equipamento útil, rápido, preciso e não destrutivo quando comparado à outros testes de identificação preconizados nas farmacopeias britânicas, europeias e brasileiras, como testes de reação química e cromatografia de camada delgada que destroem a quantidade da matéria-prima especificada nestes teste de identificação. Entretanto, a umidade e os ruídos do ambiente servem como interferentes para o equipamento pois, por tratar-se de ser um aparelho que precisa estar fixo na bancada, não é indicado que equipamentos como granulômetro ou o analisador de partículas estejam na mesma bancada em que o IV se encontra (BLANCO, *et. al.*, 1997) .

Para comprovar a qualidade e autenticidade de medicamentos, um instrumento analítico deve apresentar, conforme Scafi (2010), as seguintes características:

- Possibilitar determinações diretas (sem pré-tratamento) na amostra;
- Possibilitar a obtenção de resultados rapidamente (em intervalos de tempo da ordem de minutos);
- Basear-se em instrumental simples e possível de ser transportado a longas distâncias, visando seu uso em operações de fiscalização.

Os métodos espectroscópicos são potencialmente candidatos a preencher os requisitos acima. Scafi (2010) aponta que, nestes métodos, a interação da radiação eletromagnética com a matéria é empregada para estabelecer uma relação qualitativa e quantitativa entre o comportamento da radiação a cada comprimento de onda – em uma determinada faixa – com a composição da amostra. Este comportamento pode espelhar, em uma função do comprimento de onda, diversas formas de interações que, de maneira comum, estão relacionadas à promoção da espécie química de um nível energético quântico a outro de maior energia.

4.3.2 COMO FUNCIONA

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica para se obter espectros de absorção que são adquiridos através da energia absorvida encontrada na região do infravermelho do espectro eletromagnético a um determinado comprimento de onda (ROGGO, *et. al.*, 2004). A esquematização do aparato óptico, segundo Pasquini (2011), funciona com um feixe de luz infravermelho que é produzido e dividido em dois raios e assim separados posteriormente. Um feixe passa pela referência e o outro pela amostra a ser analisada. Contudo, ambos os

feixes são refletidos de volta ao detector. Porém, antes disso, eles passam por um divisor que rapidamente alterna qual dos dois raios entrará no detector. A luz é incidida sobre um interferómetro de Michelson – um conjunto de espelhos, um dos quais se move por ação de um motor. À medida que este espelho se move, cada comprimento de onda do feixe é periodicamente bloqueado e transmitido, devido à interferência de onda. Diferentes comprimentos de onda são modulados à diferentes taxas que, a cada momento, o feixe que sai do interferómetro possui um espectro diferente. Por fim, os dois sinais são comparados e os dados coletados.

As moléculas constituem um movimento de átomos providos de rotações e vibrações moleculares. Todas as transições entre os níveis eletrônicos, rotações e vibrações das moléculas devem ser levados em conta. Estas vibrações são classificadas em deformações angulares e axiais. Como traz Júnior (2002) e Pasquini (2011), as ligações angulares se dão por meio de mudanças dos ângulos entre as ligações, no modo da deformação assimétrica fora do plano, e alterações do ângulo entre o plano constituído pelas ligações e o plano de referência – assim também classificadas em deformações de estiramento (axiais), onde ocorrem oscilações radiais das distâncias entre os núcleos dos átomos. Ou seja, é como a oscilação da ligação de H e C se comporta.

Tal técnica é tida como de simples execução, rápida e não destrutiva, permitindo estimar a composição química de observações com baixa preparação prévia (CRAIG, et al., 2013 apud KAHMANN, 2013, p. 8).

Técnicas não invasivas podem ser desenvolvidas com base na espectroscopia IV, o que qualifica esta metodologia para uso e monitoração em linha. Seu uso na indústria farmacêutica vem crescendo desde 1991 e, atualmente, métodos analíticos nela baseados estão sendo mais utilizados na Europa, onde esta técnica tem se desenvolvido mais rapidamente, conforme coloca Kahmann (2017). De forma geral, essa técnica possibilita a verificação da veracidade de amostras existentes nas mais diversas formas: semi-sólidos (pomadas), líquidas (soluções), sólidas (comprimidos) e naquelas que há presença de princípios ativos, nos mais diversos teores.

No IV, a faixa de comprimento de onda da radiação situa-se numa faixa de números de ondas entre 14290 e 200 cm^{-1} do espectro eletromagnético. A região infravermelha foi detectada, em 1800 por Sir William Herschell, e está situada na faixa de número de ondas entre 14290 e 200 cm^{-1} do espectro eletromagnético. O IV pode ser subdividido de acordo com seu comprimento de onda em: IV Próximo (14290- 4000 cm^{-1}), IV Médio (4000-400 cm^{-1}), IV Térmico (400- 200 cm^{-1}) e IV Longínquo (1-500 cm^{-1}) (BLANCO, *et. al.*, 1999).

Ao incidir sobre uma molécula, a radiação IV altera os modos rotacionais e vibracionais da mesma. A absorção no IV ocorre quando a frequência da radiação, multiplicada pela constante de Planck, tem o mesmo valor da diferença de energia entre dois estados vibracionais. Ou seja, o processo envolve uma ressonância entre a diferença de níveis de energia da molécula e a radiação eletromagnética. De uma forma geral, as ocorrências espectrais na região do infravermelho originam-se de ligações das moléculas em que o hidrogênio atua, o que torna a técnica útil para a determinação de compostos orgânicos que contêm ligações C-H, N-H e O-H.

Segundo Kahmann (2017), a classificação e processamento de dados consistem no processo computacional de identificação de padrões em grandes bancos de dados, tendo como principal objetivo extrair informações relevantes e implícitas destes bancos. Dentre as técnicas de extração de dados, destaca-se a seleção de variáveis, também conhecida como seleção de comprimentos de onda – quando aplicada a dados do tipo IV –, a qual tem como objetivo identificar as variáveis mais importantes por meio da eliminação de variáveis irrelevantes, ou que prejudiquem a interpretação dos dados – como ruídos e presença de umidade durante a leitura da amostra. Os benefícios desta redução incluem: melhor leitura dos resultados; maior rapidez computacional na geração de modelos; e aumento de conformidade de técnicas de predição e classificação. O autor assinala que tais benefícios estão alinhados com as justificativas trazidas pela literatura para seleção de variáveis, como:

- Evitar o *overfitting* de modelos;
- Produzir modelos com menor necessidade de processamento e melhor custo-efetividade; e
- Permitir um conhecimento aprofundado do processo, uma vez que a identificação de variáveis com base no conhecimento empírico de especialistas é frequentemente sujeita a desvios.

O IV, para efetuar a análise de identificação das matérias-primas, precisa apenas de uma pequena porção desta (cerca de 2 mg), o que já é suficiente para atestar a veracidade e identificação da composição da matéria-prima quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido garantindo que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado, ou que a matéria-prima não seja a mesma especificada no rótulo (ROGGO, *et. al.*, 2004).

Entretanto, mesmo que a qualificação considere os aspectos estabelecidos, a Anvisa (RDC nº 17, de 16 de abril de 2010). aponta a permissão à isenção da identificação de todos os volumes de matérias-primas se as mesmas forem adquiridas diretamente do fabricante –

ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante.

4.3.3 BIBLIOTECA DE DADOS

O teste de identificação por espectroscopia no infravermelho é realizado a partir da comparação do espectro da matéria-prima em análise com um espectro contido na biblioteca de referência. Esta biblioteca é desenvolvida utilizando amostras de substâncias químicas padrão.

Conforme a PASG (2001), a definição do acessório utilizado nas medições depende das necessidades apresentadas, vantagens e limitações de cada amostra. Quanto ao uso da sonda de fibra óptica de refletância difusa, a leitura da substância pode ocorrer de forma direta pela inserção da sonda na amostra ou indireta, com a leitura realizada através do material de embalagem que a amostra está contida. Neste último caso, devem ser consideradas a densidade e diferenças de composição dos materiais de embalagem e a validação do material da maneira como este foi realizado a leitura da amostra. A elaboração da biblioteca, envolve muitas vezes tratamentos matemáticos de dados para reduzir a complexidade espectral. A exemplo, os derivados e os algoritmos de correção de espalhamento podem ser utilizados para diminuir deslocamentos devido a alterações nas características físicas.

A validação interna da biblioteca espectral é importante para que haja uma avaliação do bom desempenho desta que é realizada através da verificação dos espectros dos padrões de referência, utilizados para criar a biblioteca onde estejam identificados corretamente, isto é, podem ser discriminadas as amostras lidas com os padrões de referência, usando o método de correlação. O desempenho da biblioteca é verificado também através da comparação com padrões de referência que não foram usados para gerar o banco de dados. Estes podem ser apresentados comparando-se materiais que são semelhantes aos membros do banco de dados visualmente, quimicamente ou pelo nome. Há a possibilidade de utilizar formas diferentes do mesmo material, como anidro, hidratado e polimorfos diferentes, segundo a PASG (2001).

4.4 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO (IVP)

4.4.1 IMPORTÂNCIA

A espectroscopia de infravermelho próximo (IVP) foi utilizada pela primeira vez na década de 1960 para analisar amostras agrícolas (HART, NORRIS, GOLUMBIE, 1962) e

posteriormente suas aplicações se expandiram devido, sobretudo, aos avanços em poder computacional e estatística multivariada.

Como uma técnica rápida e não destrutiva, que requer um mínimo de preparação de amostras, o IVP, de acordo com Blanco (2002), é ideal para o controle de qualidade de medicamentos. Roggo (2004) certifica que essa técnica é amplamente utilizada na indústria farmacêutica para identificar, de acordo com os estudiosos Blanco (2003, 2004), Buckton (*et. al.*, 1998), Lin (2002) e Rantanen (*et. al.*, 2000): matérias-primas, selecionar polimorfos e quantificar a umidade residual em frascos liofilizados ou granulados, além de determinar a substância ativa ou estipular o teor de água em comprimidos, pós e outras formulações farmacêuticas.

Além dessas vantagens, Luypaert (2006) destaca a determinação em tempo real. O pré-tratamento da amostra torna-se dispensável uma vez que a leitura desta é feita de maneira direta. A facilidade de locomoção do aparelho e o fácil manuseio também são fatores determinantes na escolha desta técnica.

Entretanto, há também fatores negativos. Com esta técnica, como há necessidade de utilizar grandes quantidades da amostra para efetuar o teste, há pouca seletividade justificada pela região do espectro de absorção ($12800 - 400 \text{ cm}^{-1}$) e limitada funcionalidade para compostos diferentes de orgânicos, visto que o IVP trabalha na medição quantitativa de compostos como O-H, N-H e C=O. Quando uma amostra é analisada por espectroscopia de IV ou IVP, sua homogeneidade é importante, pois quanto mais homogênea a amostra for mais precisa será a leitura (LUYPAERT, 2006, p. 872).

Para que a técnica do IVP consiga abranger uma maior gama de aplicações, faz-se necessário o uso desta técnica combinada à análise de dados multivariada. A análise de dados multivariada, de acordo com De Maesschalk (2019), define-se pela junção de vários métodos e técnicas que, simultaneamente, usam todas as variáveis obtidas do conjunto de dados da leitura do material.

Após ter definido o material da análise, as amostras são selecionadas e analisadas, tanto por espectroscopia IVP quanto por um método de referência validado. Em seguida, os dados são divididos em um conjunto de calibrações multivariadas. Luypaert (2006) assinala a importância da cobertura do conjunto de calibragem em cima da maior parte da variabilidade esperada de amostras. Logo, os espectros obtidos da espectroscopia IVP das amostras têm que ser matematicamente relacionados com a propriedade de interesse (concentração, por exemplo) pelo uso de ferramentas quimiométricas. A relação entre o sinal do IVP e a propriedade de interesse é chamada de modelo de calibração. Na configuração

desses modelos, tenta-se otimizar os parâmetros do modelo de calibração para obter um melhor ajuste entre a medição de referência das amostras de calibração e o valor predito pelo modelo (FORINA, *et al.*, 1998). Uma vez que o modelo é otimizado para o conjunto de calibração, o desempenho do modelo pode ser testado no conjunto de teste independente.

Na etapa de validação do modelo de calibração, a propriedade de interesse das amostras de teste será prevista de acordo com o modelo otimizado e isso é uma medida para o desempenho do modelo para amostras desconhecidas. Uma versão mais elaborada deste processo de calibração é apresentada por De Maesschalk (*et al.* 1999). Os métodos de regressão quimiométrica mais comumente usados são a regressão de componentes principais (PCR) e a regressão por mínimos quadrados parciais (RPQP). Forina (*et al.*, 1998) descreveram alguns métodos comuns que podem ser usados para análise quantitativa em fase sólida e muitas das considerações necessárias para o desenvolvimento de tais métodos. As técnicas tratadas são difração de raios-X, espectroscopia de *raman* e diferentes métodos de espectroscopia vibracional, assim como a espectroscopia de infravermelho próximo (LUYPAERT, 2006).

De acordo com Reich (2005) a regressão de componentes principais (RCP) é um método de calibração multivariada de dois estágios: na primeira etapa é realizada uma análise de componentes principais (ACP) da matriz de dados X . A segunda etapa consiste em uma regressão linear múltipla (RLM) entre as pontuações obtidas na etapa da ACP e a característica y a ser modelada. Uma segunda técnica de calibração multivariada comumente aplicada é chamada de regressão de mínimos quadrados parciais (RMQP). É um método semelhante ao RPC. A diferença está na decomposição da matriz x , que faz parte dos dois métodos. Enquanto no ACP, a matriz x é decomposta independentemente do vetor y , em RMQP, x é decomposto levando em conta a relação subjacente entre x e y . O RMQP aproveita a covariância entre os dados espectrais e as concentrações dos constituintes.

A espectroscopia IVP permite a seleção de algumas bandas espectrais características e a comparação do espectro específico do medicamento original com um desconhecido ou duvidoso (com diferentes excipientes farmacêuticos, a exemplo) (FORINA, *et al.*, 1998).

Rodionova (2010) exemplifica que poderia ser fornecido ao mercado consumidor um medicamento "original" sendo este falsificado e assim quando comparado ao medicamento original "puro" poderia ser detectado somente por meio de dados IVP quimiométricos. Análises importantes de confirmação de falsificação são frequentemente realizadas com base nas bibliotecas IVP criadas.

4.4.2 COMO FUNCIONA

A radiação no IV absorvida por uma molécula faz suas ligações individuais vibrarem com maior amplitude e frequência, de maneira similar a um oscilador diatômico. O conceito fundamental da espectroscopia vibracional se baseia no comportamento de uma molécula diatômica similar a um oscilador harmônico. Como assinala Kahmann (2017), para um oscilador harmônico ideal, a energia potencial V seria descrita por uma equação quadrática simples. Quando a faixa de comprimento de onda da radiação se situa de 780 a 2500 nm ($12800 - 400 \text{ cm}^{-1}$), denominada de região do infravermelho próximo (Tabela 1), a interação provém principalmente de sobretons e combinações de transições fundamentais associadas a níveis energéticos vibracionais de grupos de átomos.

Tabela 1 – Regiões espectrais do infravermelho

Região	Número de onda cm^{-1}
Próximo	12800 a 4000
Médio	4000 a 200
Distante	200 a 10

Para Scafi (2000), ainda que as bandas de absorção observadas na região do IVP sejam de difícil interpretação, de outro modo, sua correlação com as vibrações de grupos de átomos ou átomos constituintes da molécula não pode ser elaborada com facilidade. A utilização dos espectros IVP de absorbância e refletância difusa se mostra muito eficiente.

Muitas metodologias analíticas desenvolvidas com base em espectros IVP, apontadas por Kahmann (2017), demonstraram a habilidade desta técnica em lidar com problemas diversos referentes à análise produtos farmacêuticos, matérias-primas. Logo, é importante observar que, devido à não especificidade das ocorrências espectrais na região IVP, é praticamente impossível fazer uso quantitativo ou qualitativo desta técnica sem analisar o espectro total, ou pelo menos de medidas tomadas em um número de comprimentos de onda distintos, que se situa acima de 5.

Na tabela 2 é possível visualizar a diferença entre a espectroscopia IV utilizada comumente no controle de qualidade para identificação de compostos, bem como caracterização de materiais, e a espectroscopia IVP utilizada em casos de investigação do controle de qualidade, em rápidas amostragens, além de avaliar as características do material.

Tabela 2 – Comparação da espectroscopia IV com IVP

Técnica	IV	IVP
Aparência do Espectro	Detalhado, frequentemente bem estruturado	Largo, absorções difusas, não estruturado
Natureza do fenômeno	Forte	Fraco
Conteúdo da informação	Espectros refletem propriedades e composição; Propriedades características do material; Bom para interpretação de funcionalidades químicas; . Normalmente segue a Lei de Beer – quantitativa.	Espectros refletem propriedades e composição; Propriedades características do material; Moderado para interpretação de funcionalidades químicas; Normalmente segue a Lei de Beer – quantitativa.
Matriz de amostras		
1. Sólida;	Amostragem pode ser difícil;	Amostragem fácil;
2. Líquida;	Amostragem fácil;	Amostragem fácil;
3. Gasosa.	Amostragem fácil.	Amostragem fácil, mas aplicação limitada.
Parte óptica	Transmissores de IR especiais - KBr, ZnSe. Baseado na utilização de espelhos;	Tipicamente quartzo com baixo índice de OH. Parte óptica usada em instrumentação;
1. Instrumento;		Janela de quartzo ou safira;
2. Amostragem;	Transmissores IR ou espelhos, diamantes;	Fibras ópticas comumente usadas.
3. Especial.	Lentes Catadiópticas.	

4.4.3 APLICAÇÕES

As aplicações da espectroscopia no IV no CQ de fármacos e insumos e no processo de homogeneização de misturas de constituintes sólidos de comprimidos têm demonstrado os principais benefícios da técnica IVP de possibilitar determinações em tempo real, sem a necessidade de se proceder a um pré-tratamento da amostra. A quantificação de princípios ativos de fármacos produzidos na forma de comprimidos é feita por meio de medidas de refletância na região do IVP, como traz Blanco (1994, 1997, 1999) e Workman (1996).

A identificação de compostos biologicamente ativos tem sido motivo do uso da técnica de refletância no IVP. Resultados abordados por Gerh usser (1997) mostram que bibliotecas de produtos farmac uticos podem ser constru das e empregadas na sua identifica o com um grau de corre o que pode atingir 100% dos casos.

A técnica de determinação de água é uma das aplicações relevantes para o uso da espectroscopia no IVP. Em detrimento da forte absorção da água na região do IVP, observou-se as absorções causadas pelo primeiro harmônico da banda do alongamento O – H e pela combinação dele com a banda curvada O – H no espectro, logo, nenhum comprimento de onda pode ser atribuído à elas pelo estado físico-químico da água e da amostra. Assim, a água ligada e a água superficial obtêm influências diferentes nos espectros de absorção (OSBORNE, FEARN, HINDLE, 1993 apud LUYPAERT, 2006). Por meio desta técnica, é possível realizar a determinação quantitativa do IVP combinado ao método de calibração multivariado PCR e RMQP. A técnica de determinação de água é capaz de reproduzir resultados em menos de um minuto, e pode ser substituída por métodos titulométricos como, por exemplo, o método de Karl Fischer (PLUGGE, VLIES, 1993 apud LUYPAERT, 2006).

A identificação de alterações em comprimidos revestidos e não revestidos durante a granulação, compressão e revestimento, é outra aplicação pertinente na espectroscopia no IVP pois, além de conseguir separar lotes produzidos com diferentes parâmetros de granulação por fusão, o IVP é capaz de distinguir forças diferentes de compactação entre os núcleos dos comprimidos. Portanto, estas diferenças espectrais obtidas através das leituras, são visíveis na região (1750 - 1850 nm) onde a absorbância aumenta proporcionalmente à espessura do revestimento do material aplicado no comprimido (PAULIA, 2018).

Outro benefício desta aplicação é a previsão do tempo de revestimento e detecção de núcleos de produtos que não atendem as especificações dos testes estabelecidos. Para esta identificação, utiliza-se o método de ACP combinado aos dados obtidos dos espectros da amostra (PLUGGE, VLIES, 1993 apud LUYPAERT, 2006).

Afim de reproduzir o teste de dureza convencional realizado com o durômetro, Reich (2005) atesta a medição rápida e não destrutiva de comprimidos relacionados ao teste de dureza através da utilização da espectroscopia de infravermelho próximo combinado à técnica de ACP e PCR. Com isso, ocorre uma medição rápida e não destrutiva da amostra, além de gerar informações adicionais sobre as características estruturais da matriz do comprimido, onde um aumento da dureza e da pressão causam um efeito de desvio da linha de base não linear dependente do comprimento de onda para valores de absorbância altos o que conseqüentemente diminui a dispersão da luz multiplicativa do espectro. Esta diminuição da linha de base não é atrativa para esta aplicação por gerar interferências no espectro obtido da leitura da amostra. Portanto, utilizam-se técnicas de análise de dados multivariados para remover estes desvios (PLUGGE, VLIES, 1993 apud LUYPAERT, 2006). As qualidades dessa técnica são inúmeras, dentre elas, destaca-se a diminuição dos erros causados pelos

analistas no momento da análise, além da não destruição da amostra utilizada no teste (GOODWIN, 2018).

O IVP também possui utilização no momento do controle dos processos produtivos de medicamentos. Nas fases iniciais, intermediárias e finais do produto a granel é possível realizar análises rápidas e precisas com o equipamento para identificar qualquer não conformidade que não atenda aos padrões estabelecidos pelas farmacopeias e métodos de análise vigentes. À exemplo, se um produto a granel em seu estágio intermediário de produção for analisado nesta etapa e for identificado um resultado fora da especificação, este produto não poderá prosseguir na sua linha de produção, abrindo assim uma investigação juntamente com o CQ para averiguar a razão desta irregularidade.

A espectroscopia IVP tem apresentado um grande potencial para ser utilizada na identificação de fármacos. Sua aplicação pode ser estendida a fármacos presentes em suas mais variadas formas de apresentação e a conclusão sobre a autenticidade ou não de um determinado medicamento somente estaria restrita, a princípio, à elaboração adequada de uma biblioteca de espectros de medicamentos verdadeiros (VERSTRAETEN, 2018).

O fluxograma abaixo apresenta como pode ser realizado o CQ de matérias-primas na indústria farmacêutica, com a utilização da sonda de fibra óptica.

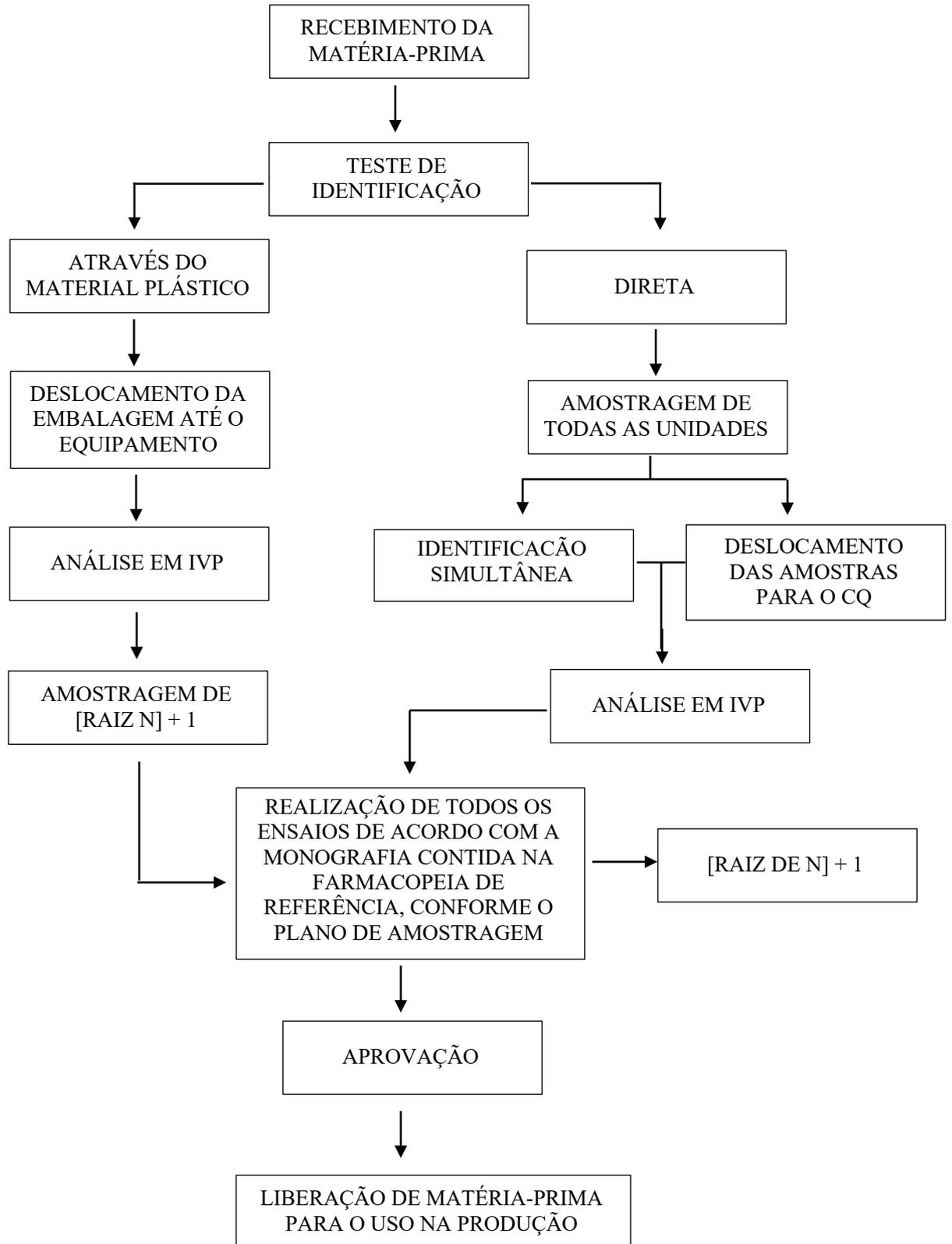


Figura 1 - Fluxograma do CQ de matérias-primas na indústria farmacêutica

5. CONCLUSÃO

Este trabalho buscou mostrar a influência de parâmetros físicos da amostra e ambientais na obtenção do espectrofotômetro IV e IVP, a fim de confirmar as suas relevâncias na indústria farmacêutica. Notou-se que a principal funcionalidade da espectroscopia IV é a identificação de matéria-prima e produtos no CQ. Assim como o IVP possui inúmeras aplicações, destacam-se entre elas a determinação de água, a amostragem de lotes e a identificação de alterações durante processos como granulação, compressão e revestimentos.

Observou-se, também, que aspectos como a umidade e temperatura ambiente, posicionamento da amostra, geometria e granulometria, devem ser considerados durante a obtenção dos espectros de refletância na amostra analisada. Estes fatores, de forma a assegurar a qualidade da análise e integridade da amostra, devem ser mantidos constantes ou a sua variação deve ser considerada durante a construção do modelo (KAHMANN, 2017).

Neste trabalho foi possível avaliar a potencialidade da espectroscopia IV e a espectroscopia de IVP para o controle de qualidade de medicamentos e na identificação como técnicas positivas ou negativas, a respeito da integridade da matéria-prima. Neste aspecto, destaca-se a capacidade derivada da técnica em distinguir medicamentos genéricos de referência ou de similares, quantificar o princípio ativo, verificar alterações de composição causadas por expiração do prazo de validade e realizar análises no interior do próprio material de embalagem dos medicamentos, além de identificar ao material de embalagem deste (KAHMANN, 2017).

A técnica do IV proporciona alta versatilidade pela possibilidade de trabalhar com medicamentos nas suas mais variadas formas farmacêuticas: semi-sólidos, líquidos, sólidos e semilíquidos. Em qualquer uma das formas, a espectroscopia de IV garante a obtenção de resultados íntegros, práticos e não destrutivos. Além de ser um método confiável na identificação de matérias-primas a partir da utilização da sonda de fibra óptica – componente de agilidade no teste de identificação coerente às Boas Práticas de Fabricação de medicamentos.

Por fim, a tecnologia IVP tem sido, por mais de quatro décadas, capaz de incorporar todos os benefícios trazidos pela evolução de campos correlatos – como a quimiometria –, novos materiais para componentes ópticos, novos sensores e matrizes de sensores, microcomputadores e microeletrônica, além de aplicações recentes capazes de reproduzir

métodos de análises antigos com a mesma veracidade, sem destruir o material utilizado em cada teste realizado.

Conclui-se que ambas espectroscopias de IV e de IVP vêm desempenhando um papel importante nas indústrias farmacêuticas como métodos mais rápidos, práticos e não destrutivos, impulsionando o mercado farmacêutico e representando uma alternativa importante aos métodos atualmente utilizados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, S.R., KLIER, A.H., ANGELIS, L.H. **Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho.** Belo Horizonte. Centro Universitário Newton Paiva. 2013. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-v94n3-06.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2019.

ANVISA. **Resolução da diretoria colegiada RDC nº 157.** Diário Oficial da União, 2017.

BARGES, N., CONAN, H., AND POISSON, N. **NIR Spectrophotometry: Qualitative and quantitative applications in pharmaceutical industry.** *Analisis*, 26. 1998, p. M43-M46.

BLANCO, M., *et. al.* **Control analysis of a pharmaceutical preparation by Near Infrared reflectance spectroscopy.** A comparative study of a spinning module and fibre optic probe. *Anal. Chim. Acta*, 298, 1994, p. 183-191.

_____. **Quantification of the active compound and major excipients in a pharmaceutical formulation by near infrared diffuse reflectance spectroscopy with fibre optical probe.** *Anal. Chim. Acta*, 333 (1996) 147-156.

_____. **Strategies for constructing the calibration set in the determination of active principles in pharmaceuticals by Near Infrared reflectance Spectrometry.** *Analyst*, 122. 1997, p. 761-765.

_____. **Development and validation of a method for the analysis of a pharmaceutical preparation by Near Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy.** *J. Pharm. Sciences*, 88. 1999, p. 551-556.

_____. **NIR spectroscopy: a rapid-response analytical tool.** *TrAC Trends Anal. Chem.* 21. 2002, p. 240–250.

_____. **Characterization and analysis of polymorphs by near-infrared spectrometry.** *Anal. Chim. Acta* 502. 2004, p. 221–227.

_____. **Identification and quantitation assays for intact tablets of two related pharmaceutical preparations by reflectance near-infrared spectroscopy: validation of the procedure.** *J. Pharm. Biomed. Anal.* 22. 2000, p. 139–148.

_____. **Monitoring powder bleeding in pharmaceutical processes by use of near infrared spectroscopy.** *Facultat de Ciències. Universitat Autònoma de Barcelona.* Bellaterra, Spain, 2001.

BUCKTON, G., *et. al.* **The use of near infrared spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose.** *Int. J. Pharm.* 168. 1998, p. 231–241.

- DE MAESSCHALK (*et. al.*). **Methods for outlier detection in prediction**. (1999) art. 19. Disponível em: <https://www.academia.edu/32903334/Methods_for_outlier_detection_in_prediction> Acesso: 15 abr. 2019.
- FILHO, W.R.P., BARROCO, R. **Gestão da qualidade na indústria farmacêutica**. In: Oliveira OJ. *Gestão da qualidade: tópicos avançados*. São Paulo: Thompson; 2004.
- FIOCCHI, C.C., MIGUEL, P.A.M. **As dificuldades para a implantação da qualidade baseado nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: um estudo exploratório**. In: Encontro Nacional de Engenharia de Produção; 2003; Ouro Preto: ENEGEP; 2003.
- FORINA, M. *et. al.* **Biomed. Anal.** 18. 1998, p. 21–33.
- GERHÄUSSER, C.I., LOVAR, K.A. **Strategies for constructing Near Infrared Spectral libraries for the identification of drug substances**. *Appl. Spectrosc.* 1997, p. 1504-1510.
- GOODWIN, D. *et al.* **Real time release testing of tablet content and content uniformity**. *International Journal of Pharmaceutics* 537. 2018, p. 183-192.
- HART, J., NORRIS, K., GOLUMBIE, C. **Determination of the moisture content of seeds by near-infrared spectroscopy**. *Cereal Chem.* 39. 1962, p. 94–99.
- HASENCLEVER, L. *et al.* **Economia industrial de empresas farmacêuticas**. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais Ltda, 2010.
- JÚNIOR, P. A. **Espectroscopia molecular**. Departamento de Física, Universidade Federal do Pará, Pará, 2002.
- KAHMANN, A. **A Seleção de variáveis em dados de espectroscopia no infravermelho para controle de qualidade**. Tese (Doutorado) – Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
- LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.Á., KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 1 ed. Lisboa: FA Gulbenkian, 2001.
- LIN, T., HSU, C. **Determination of residual moisture in lyophilized protein pharmaceuticals using a rapid and non-invasive method: near infrared spectroscopy**. *PDA, J. Pharm. Sci. Technol.* 56. 2001, p. 196– 205.
- LUYPAERT, J. *et al.* **Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis**. Department of Analytical and Chemistry and Pharmaceutical Technology. Vrije Universiteit Brussel. Brussel, Belgium. 2006, p. 865-880.
- MACHADO, R. L. P. DUTRA, A. S. PINTO, M. S. V. **Boas Práticas de Fabricação (BPF)**. Embrapa Agroindústria de Alimentos, Rio de Janeiro, 2015.

- MORETTO, R.H. **Garantia da qualidade coordena Boas Práticas de Fabricação nas indústrias**. Revista Controle de Contaminação 2002, p. 12-23.
- PASQUINI, Celio. **Espectroscopia no infravermelho próximo (NIR)**. Instituto de Química, Unicamp, 2011. Disponível em: <http://gia.iqm.unicamp.br/artigospdfematerialcursos/Material%20didatico/Curso_QP812_2011_Parte%20I.pdf>. Acesso em: 25 jun 2019.
- PASG. **Pharmaceutical Analytical Sciences Group. Guidelines for the Development and Validation of Near Infrared Spectroscopic Methods**. 2001, 39p.
- PAULIA, V. *et al.* **Process analytical technology for continuous manufacturing tableting processing: a case study**. Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Heinrich Heine University, Universitaetsstr. Dusseldorf, Germany, 2018.
- PINTO, T.J.A., KANEKO, T.M., PINTO, A.F. **Controle biológico de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 2 ed. São Paulo: Atheneu. 2003.
- RANTANEN, J. *et. al.* **In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near-infrared sensor: an evaluation of process - related variables and a development of non-linear calibration model**. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000, p. 271–276.
- REICH, G. **Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications**. 2005.
- RODIONOVA O.Y., POMERANTSEV, A.L. **NIR based approach to counterfeit-drug detection**. Trends Anal. Chem. 29. 2010, p. 781–938.
- ROGGO, Y. *et al.* **Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging**. Basel, Switzeland, abr/jul, 2005, p. 101-110.
- _____. **Near infrared spectroscopy for qualitative comparison of pharmaceutical batches**. J. Pharm. Biomed. Anal. 36. 2004, p. 777–786.
- SCAFI, S. **Espectroscopia no Infravermelho Próximo para identificação de medicamentos falsificados**. Tese (doutorado) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas UNICAMP, São Paulo, Campinas, 2000.
- SILVA, M.S. *et. al.* **Comprovação da Qualidade Físico-química e Microbiológica de Paracetamol Oral comercializado no último ano de validade**. In: V Semana de Iniciação Científica; 2013; Juazeiro do Norte, Brasil.
- WORKMAN, J.J., MOBVLEY, P.R; KOWALSKI, B.R., BRO, R. **Review of chemometrics applied to spectroscopy: 1985-95** .2. Appl. Spectroscopy Reviews, 31. 1996, p. 347-368.

VERSTRAETEN, M. et al. **Model-based NIR spectroscopy implementation for in-line assay monitoring during a pharmaceutical suspension manufacturing process.**

International Journal of Pharmaceutics 546. 2018, p. 247-254.

WIKIMEDIA COMMONS. **Sumário das absorções em moléculas orgânicas.** Disponível em: < https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sumario_IV.png>. Acesso em: 27 mar. 2019.