

# Otimização e validação do método analítico volumétrico para quantificação do carbonato de cálcio

Santana, A.K.M.<sup>1,2</sup>; Nunes, L.C.C.<sup>1,3</sup>; Medeiros, F.P.M.<sup>1,2</sup>; Silva, M.J.<sup>2</sup>; Lavra, Z.M.M.<sup>1,2</sup>; Rolim-Neto, P.J.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, LTM, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco, LAFEPE, Recife, PE, Brasil.

<sup>3</sup>Núcleo de Tecnologia Farmacêutica, NTF, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, PI, Brasil.

Recebido 14/05/07 / Aceito 05/11/07

## RESUMO

**A osteoporose é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma doença metabólica óssea sistêmica, caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade do osso e da suscetibilidade a fraturas. A suplementação de cálcio pode ser realizada utilizando-se diferentes sais de cálcio. O mais recomendado é o carbonato de cálcio, que apresenta a maior quantidade de cálcio elementar (40%). Atualmente, quando todos os caminhos levam à busca da qualidade total, torna-se indispensável conhecer perfeitamente cada fase de um processo produtivo. Neste caso, a validação é uma ferramenta da qualidade adequada para garantir a confiabilidade e reprodutibilidade de um método analítico, pois é um ato documentado que atesta que o mesmo conduz a resultados esperados. A escolha de uma metodologia é de fundamental importância para o procedimento do controle de qualidade da substância ativa ou da forma farmacêutica. Desta forma, o presente estudo teve por objetivo desenvolver e validar o método de doseamento da matéria-prima carbonato de cálcio por titulometria. As características de desempenho investigadas no processo de validação foram: exatidão, precisão, limite de detecção, limite de quantificação, linearidade e robustez. Os resultados obtidos demonstraram que o método é robusto, exato e preciso, apresentando resultados reprodutíveis e confiáveis.**

*Palavras-chave:* validação; titulometria; carbonato de cálcio.

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de um método analítico, adaptação ou implementação de método conhecido, envolve processo de avaliação que estime sua eficiência na rotina do laboratório. Esse processo é denominado de validação (Brito et al., 2003).

A validação do método analítico é um aspecto vital da garantia da qualidade analítica e se constitui em uma das exigências das normas de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas de Fabricação (BPF) vigentes (Soares Sobrinho et al., 2006).

Em um programa de garantia de qualidade bem estruturado, a validação do método constitui-se em atividade essencial e inicial, representando um fator crítico na validação do processo produtivo (Soares Sobrinho et al., 2005).

Segundo a RDC 210 (ANVISA, 2003b), validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema realmente conduz aos resultados esperados.

A validação tem como objetivo principal assegurar que determinado procedimento analítico forneça resultados reprodutíveis e confiáveis, que sejam adequados aos fins para os quais tenha sido planejado (Matioli et al., 2004). Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, limite de quantificação, sensibilidade, exatidão, adequados à análise (ANVISA, 2003a).

Uma vez validada uma metodologia analítica, esta pode ser utilizada como pré-requisito para o estudo de estabilidade bem como para o próprio controle de qualidade, além de ser utilizada na validação de limpeza e processo (Silva Filho et al., 2006).

A necessidade da validação é justificada por ser um requisito inerente aos modernos processos de registro de medicamentos, para garantir a qualidade do produto, bem como para a indústria, do ponto de vista econômico e de competitividade no mercado (Monteiro et al., 2006).

A validação a ser realizada nesse estudo é para quantificação do carbonato de cálcio, este apresenta-se como suplemento mineral, fonte de cálcio, e sua determinação foi realizada através de método volumétrico de complexação.

Os suplementos de cálcio são geralmente encontrados na forma de sais ou combinações de sais, por exemplo, carbonato, citrato, lactato e fosfato. Tais suplementos irão variar no conteúdo de cálcio, com maior porcentagem para carbonato de cálcio (40%). A ingestão de

\*Autor Correspondente: Pedro José Rolim Neto - Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Pernambuco, UFPE - R. Prof. Arthur de Sá s/nº - Cidade Universitária - CEP: 50740-521 - Recife - PE, Brasil - Fone / Fax: (81) 3272-1383 - e-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br

doses de 1500mg/dia de cálcio ajuda na prevenção e tratamento da osteoporose (Bedani & Rossi, 2005).

A titulação por formação de complexos são reações que dependem da combinação de íons, diversos dos íons de hidrogênio e hidróxido, que formam um íon ou um composto levemente dissociado. O ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), comumente na forma de sal dissódico, é um reagente muito importante para as titulações com formações de complexos e se tornou um dos mais notáveis reagentes usados na titrimetria (Jeffery et al., 1992).

Com isso, o presente estudo teve como objetivo desenvolver e validar o método analítico de doseamento do carbonato de cálcio matéria-prima através da titulometria por complexação, com intuito de otimizar o método farmacopeico, garantindo que este atenda às exigências das aplicações analíticas, preconizadas pela ANVISA.

## MATERIAL E MÉTODOS

### MATERIAL

Para o estudo desenvolvido, foram utilizadas vidrarias certificadas e reagentes preparados conforme métodos farmacopeicos, de forma a minimizar possíveis variáveis que poderiam influir na confiabilidade do método empregado.

#### Instrumentos

Balança analítica (Shimadzu® AW 220), estufa (Imarvil®), espátula, agitador magnético (Quimis®), imã de agitação e suporte metálico.

#### Reagentes

EDTA 0,05M (SV) Merck®, ácido clorídrico PA (Quimex®), hidróxido de sódio (Nuclear®), azul de hidroxinaftol (Vetec®) e água deionizada.

#### Amostra utilizada

Carbonato de cálcio (Dinalab®, teor: 97,44%).

### MÉTODOS

#### Desenvolvimento do método analítico

O método analítico utilizado foi uma adaptação do doseamento do carbonato de cálcio matéria-prima descrito na USP (*United States Pharmacopoeia*, 2006). Segundo este, para o preparo da amostra deve-se pesar 200mg de carbonato de cálcio e dessecar a 200°C por quatro horas. Umedecer a amostra com um pouco de água purificada e adicionar lentamente ácido clorídrico 3 N suficiente para dissolver. Adicionar 100mL de água, 15mL de hidróxido de sódio 1 N e 300mg de azul de hidroxinaftol, titular com uma solução

de EDTA 0,05 M (SV) até coloração azul. Cada mL de EDTA equivale a 5,004mg de carbonato de cálcio.

A adaptação proposta foi avaliar a necessidade de dessecação da amostra e a quantidade de indicador suficiente para a verificação do ponto de equivalência.

A partir do método farmacopéico foi realizada uma análise comparativa do doseamento, com e sem dessecar a amostra, com o intuito de aumentar a agilidade do processo analítico. Em seguida, foram testadas variações na quantidade de indicador utilizada, visto que o mesmo dificultava a visualização do ponto de viragem.

#### Validação do método analítico

##### Parâmetros avaliados

Conforme a Resolução RE 899, de 29 de maio de 2003, considerando que este trabalho encontra-se classificado na Categoria I da Tabela 2, foram avaliados os parâmetros de: robustez, linearidade, limite de quantificação, limite de detecção, precisão e exatidão para validação do método de doseamento do carbonato de cálcio matéria-prima (ANVISA, 2003a).

##### Robustez

A robustez é a medida da capacidade que o método apresenta em se manter inalterável através de pequenas, mas deliberadas modificações em seus parâmetros e fornecer indicações de segurança durante o uso normal.

Para validação do método foram analisadas variações nos volumes de hidróxido de sódio e fabricante do EDTA. Foram realizadas análises das amostras em seis replicatas na concentração de 200mg (100%).

##### Linearidade

É a capacidade de um método analítico de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado.

O teste foi realizado a partir de três curvas autênticas, construídas por cinco concentrações (100, 125, 150, 175 e 250mg) que variaram num intervalo de 50% a 125% da concentração do teste, ou seja, dentro da faixa de aceitação do produto.

##### Precisão

O teste de precisão pode avaliar os critérios de repetitividade, precisão intermediária e de reprodutibilidade. Neste trabalho, a precisão foi avaliada em dois níveis, repetitividade e precisão intermediária. A repetitividade (precisão intra-ensaio) é a concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A precisão intermediária (precisão inter-ensaio) corresponde à concordância entre os resultados

## Quantificação do carbonato de cálcio

do mesmo laboratório, porém obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes.

A repetitividade foi determinada pela análise de seis replicatas e a precisão intermediária também realizada em seis replicatas, mas em dois dias por analistas diferentes.

### Exatidão

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor teórico.

A exatidão foi obtida a partir de análises de amostras em concentrações conhecidas de carbonato de cálcio, em três replicatas, equivalentes a 50, 100 e 150% (baixa, média e alta) da concentração teórica analisada (200mg), cobrindo a faixa especificada do produto que varia de 98,5 a 100,5%.

### Análise Estatística

Utilizou-se ANOVA como ferramenta estatística para análise dos dados obtidos bem como teste *t* de student, teste T, coeficiente de variação-CV, desvio padrão-desvpad e média (Granjeiro Júnior et al., 2004).

## RESULTADOS

### Desenvolvimento do método

#### Retirada da dessecação

Com o intuito de agilizar a análise do teste de doseamento, bem como de reduzir o custo, verificou-se a interferência da etapa de dessecação durante a análise.

Tendo em vista que a dessecação é utilizada apenas para a retirada da umidade residual, acreditando não interferir no procedimento. O estudo comparativo foi realizado em quadruplicata. A Tabela 1 mostra os resultados obtidos desta análise e o tratamento estatístico realizado pelo teste *t*-Student que analisou se havia diferença entre as médias obtidas.

### Quantidade de indicador

A quantidade de indicador preconizada pela monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira (1988), de 300mg, dificultava a visualização do ponto de viragem, por isso foi realizado um estudo prévio para se determinar a quantidade de indicador ideal para se visualizar o ponto de equivalência com nitidez. Foram testadas seis replicatas utilizando quantidade de azul de hidroxinaftol equivalente a 150, 225 e 300mg. A Tabela 2 mostra o resultado obtido das análises pelo método em desenvolvimento. Foi realizado o tratamento estatístico através da ANOVA (Granjeiro Júnior et al., 2004), que analisou se havia diferença entre as médias obtidas a partir das quantidades de indicador em estudo.

### Validação do método de doseamento de carbonato de cálcio - matéria-prima

#### Parâmetros avaliados

#### Linearidade

Os resultados da linearidade estão expostos na Tabela 3. Os pontos das três curvas de linearidade foram plotados em um único gráfico evidenciado na Figura 1.

Tabela 1 - Comparação entre os resultados obtidos das análises realizadas com e sem a dessecação e o tratamento estatístico presumindo variâncias diferentes.

Método	Amostras – Concentração (%)				Média (%)	DPR (%)	<i>t</i> (cal)	<i>t</i> (0,95 , 3)
	1	2	3	4				
Com dessecação	97,57	96,29	97,06	96,80	96,93	0,55	1,2641	2,4469
Sem dessecação	97,57	97,57	97,06	97,06	97,32	0,30		

Tabela 2 - Avaliação da quantidade de indicador a ser empregado no método em desenvolvimento utilizando ANOVA *one-way*.

Quantidade de indicador (mg)	Amostras – Concentração (%)						Média (%)	DPR (%)	F(cal)	F(0,95,5)
	1	2	3	4	5	6				
150	96,95	96,83	96,95	96,83	97,09	97,09	96,96	0,12	2,5046	3,6823
225	97,09	96,95	97,09	97,09	96,83	96,83	96,98	0,13		
300	96,83	97,09	97,20	97,33	97,09	97,20	97,12	0,17		

Quantificação do carbonato de cálcio

Tabela 3 - Resultados da linearidade.

Concentração de CaCO <sub>3</sub> (mg)	Concentração de CaCO <sub>3</sub> (mg)			Média das curvas (mg)	DPR (%)
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
100	98,33	97,58	97,33	97,75	0,53
125	121,10	121,35	121,10	121,18	0,12
150	145,37	145,62	146,12	145,70	0,26
175	171,14	170,14	172,64	171,31	0,73
250	245,20	247,70	246,20	246,37	0,51

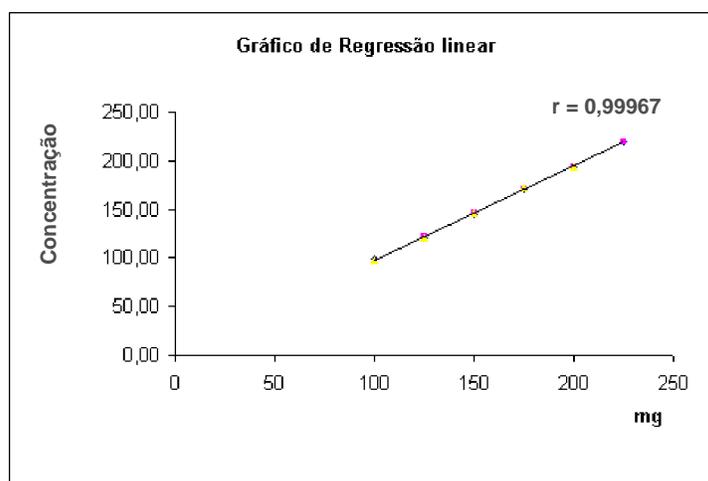


Figura 1. Curva analítica

Tabela 4 - Resultado da robustez variando a quantidade de hidróxido de sódio 1 N.

Volume de NaOH (mL)	Amostras – Concentração (%)						Média (%)	DPR (%)	F(cal)	F(0,95,5)
	1	2	3	4	5	6				
13	96,33	96,70	96,58	96,83	96,70	97,08	96,70	0,26		
15	97,20	96,70	96,95	96,33	97,08	97,08	96,89	0,33	0,5988	3,6823
17	96,70	96,33	97,08	96,95	96,45	97,08	96,77	0,33		

Tabela 5 - Resultado da robustez variando diferentes fabricantes de EDTA 0,05 M, presumindo variâncias equivalentes.

Procedência do EDTA	Amostras – Concentração (%)						Média (%)	DPR (%)	t (cal)	t (0,95,5)
	1	2	3	4	5	6				
	96,83	96,45	96,58	96,58	96,33	96,58	96,56	0,17		
Nuclear®	96,53	96,40	96,40	96,65	96,65	96,78	96,57	0,16	1,1417	2,2622

Robustez

Os resultados obtidos com o parâmetro robustez para o volume de NaOH 1N utilizado foram tratados estatisticamente através da ANOVA *one-way*, para avaliar se havia diferença entre as médias obtidas e estão demonstrados na Tabela 4.

A avaliação da procedência (fabricante) de EDTA foi realizada utilizando uma solução da Merck® e outra solução preparada com o sal da Nuclear®, o qual foi fatorado

segundo método farmacopeico. Os resultados estão dispostos na Tabela 5.

Precisão

Repetitividade

A repetitividade foi realizada em sextuplicata e os resultados obtidos encontram-se expostos na Tabela 6.

## Quantificação do carbonato de cálcio

### Precisão Intermediária

Os resultados obtidos com este parâmetro estão dispostos na Tabela 7.

O tratamento estatístico realizado pelo teste *t*-Student verificou se havia diferença entre as médias obtidas entre os analistas no primeiro e segundo dia, assim como

entre o mesmo analista nos diferentes dias, podendo ser visualizado na Tabela 8.

### Exatidão

Os resultados obtidos com o parâmetro exatidão estão dispostos na Tabela 9.

Tabela 6 - Resultado analítico da repetitividade do método.

Amostras	Concentração (%)						Média (%)	DPR (%)
	1	2	3	4	5	6		
	96,58	96,33	96,58	95,08	97,33	96,08	96,33	0,77

Tabela 7 - Resultado analítico da precisão intermediária do método.

		Amostras – Concentração (%)					Média (%)	DPR (%)
		1	2	3	4	5		
Analista 1	1º dia	98,58	97,83	97,58	96,95	94,33	97,05	1,68
	2º dia	97,83	97,32	97,32	97,58	97,32	97,47	0,23
Analista 2	1º dia	97,58	97,08	97,58	97,58	97,32	97,43	0,23
	2º dia	97,32	97,63	97,58	97,58	97,08	97,44	0,24

Tabela 8 - Tratamento estatístico da precisão intermediária do método.

	<i>t</i> calculado	<i>t</i> (0,95 , 5)
1º dia – Analistas 1 e 2	0,5080	2,7765
2º dia – Analistas 1 e 2	0,2460	2,3060
Analista 1 – 1º e 2º dias	0,5703	2,7765
Analista 2 – 1º e 2º dias	0,0689	2,3060

Tabela 9 - Resultado analítico e tratamento estatístico da exatidão.

Concentração teórica (%)	Amostras (mg)			Média (%)	DPR (%)	<i>t</i> (cal)	<i>t</i> (0,95 , 2)
	1	2	3				
50	99,08	99,58	99,08	99,16	0,38	3,8099	
100	199,16	198,91	199,66	199,24	0,38	3,4470	4,303
150	298,99	299,24	299,74	299,32	0,38	3,0842	

## DISCUSSÃO

### Desenvolvimento do método

#### Retirada da dessecação

Conforme observado na Tabela 1, como o *t* calculado é menor que o *t* tabelado, pode-se afirmar que não há diferença estatisticamente significativa entre os resultados médios obtidos, com um intervalo de confiança de 95%. Sendo assim, a retirada da dessecação passou a ser utilizada pelo método a ser validado, por ser mais viável na rotina laboratorial.

#### Quantidade de indicador

De acordo com a Tabela 2, o *F* calculado é menor que o *F* tabelado, logo se confirmou estatisticamente que o método não sofreu interferência com as diferentes quantidades de indicador testadas, e desta forma adotou-se 150mg, em virtude da melhor visualização do ponto de viragem e também considerando uma provável redução de custo operacional.

## Validação do método

### Parâmetros avaliados

#### Linearidade

Pelo método dos mínimos quadrados obteve-se a seguinte equação da reta:  $y = 0,9947x - 2,6855$ . A análise de regressão linear demonstrou um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) muito próximo da unidade (0,99967), o que comprova a linearidade do método.

Através da análise de variância (ANOVA), podemos testar a linearidade do método e a significância estatística da curva ajustada. Utilizando a razão entre a média quadrática devido à falta de ajuste e a média quadrática devido ao erro puro foi possível verificar se houve falta de ajuste.

Esta relação apresentou um F calculado de 2,7192 abaixo do valor crítico tabelado 3,7083; onde podemos afirmar no nível de 95% de confiança que o modelo linear está bem ajustado na faixa de concentração estudada.

A partir da curva analítica foram estimados o LD e LQ, através das fórmulas  $LQ = DP_a \times 10/IC$  e  $LD = DP_a \times 3/IC$ , obtendo os seguintes valores  $LD = 1,41$  mg e  $LQ = 2,14$  mg. Onde:  $DP_a$  é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y, médio das três curvas e IC é a inclinação da curva de calibração.

#### Robustez

De acordo com os resultados descritos nas Tabelas 4 e 5, e o tratamento estatístico realizado por ANOVA *one-way* e pelo teste *t*-Student respectivamente, pode-se afirmar que o método é robusto, com 95% de confiança, pois não há diferença estatisticamente significativa entre as médias dos parâmetros avaliados.

#### Precisão

De acordo com os resultados expostos na Tabela 6 pode-se concluir que o método apresenta uma boa repetitividade, visto que o desvio padrão relativo é inferior a 5%, limite especificado pela RE 899 ANVISA (2003a).

Como observado nas Tabelas 7 e 8, o *t* calculado é menor que o *t* tabelado, logo podemos afirmar com 95% de confiança que não há diferença estatisticamente significativa entre dias e analistas. Portanto, o método apresenta-se preciso intra-corrida e inter-corrida.

#### Exatidão

De acordo com o tratamento estatístico realizado por *t*-Student, vendo que o *t* calculado foi inferior ao *t* tabelado para as concentrações citadas na Tabela 9, não há evidência de erro sistemático no método analítico com nível de confiança de 95%, comprovando assim que o método é exato.

A partir dos resultados obtidos, o método passou a ser utilizado sem a necessidade de dessecar a amostra, tornando-o mais rápido e prático. Outra modificação importante foi a redução da quantidade de indicador com o intuito de facilitar a percepção do ponto de equivalência.

Os parâmetros investigados garantiram que o método é robusto, exato e preciso para determinação de teor de carbonato de cálcio, portanto é considerado validado, conforme a RE 899, ANVISA. É um método simples, rápido e apresenta confiabilidade e segurança necessária para procedimentos analíticos, sendo recomendado para análises em laboratórios de controle de qualidade. Apresenta-se portanto, como uma alternativa de baixo custo para a rotina da indústria farmacêutica e farmácias magistrais.

## ABSTRACT

### *Optimization and validation of volumetric analytical method for calcium carbonate assay*

**Osteoporosis is defined by the World Health Organization as a systemic metabolic bone disease characterized by a reduction in bone mass and deterioration of the bone tissue microarchitecture, resulting in an increase in bone fragility and susceptibility to fractures. Calcium supplementation can be carried out with various calcium salts. The most recommended is calcium carbonate, which has the greatest proportion of elementary calcium (40%). Nowadays, when all paths in product development are converging on a search for total quality, it is becoming indispensable to know as much as possible about each phase of a production process. In the case of an analytical method, validation is a suitable quality control tool to ensure its reliability and reproducibility, as it is a documented procedure that certifies that it leads to the expected results. The choice of analytical method is of fundamental importance to controlling the quality of an active substance or a dosage form. Therefore, the aim of this study was to develop and validate the use of titration as the dosing method for the raw material calcium carbonate. The performance characteristics investigated in the validation were: accuracy, precision, detection limit, quantitation limit, linearity and robustness. The results obtained show that the method is robust, accurate and precise, giving reproducible and reliable results.**

*Keywords:* validation; titration; calcium carbonate.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 899, de 29 de maio de 2003. *Guia para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 02 de junho de 2003a.

### Quantificação do carbonato de cálcio

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 210, de 04 de Agosto de 2003. *Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 de agosto de 2003b.
- Bedani R, Rossi EA. O consumo de cálcio e a osteoporose. *Semina Ciênc Biol Saúde* 2005; 26(1):3-14.
- Brito NM, Amarante Júnior OP, Polese L, Ribeiro ML. Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. *Pesticidas* 2003; 13(dez/jan):129-46.
- Farmacopéia brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 1988, pt.1. p.V.1.5-V.1.5-4.
- Grangeiro Júnior S, Galindo Bedor DC, Soares Sobrinho JL, Strattmann R, Rolim Neto PJ, Albuquerque MM. Validação da metodologia analítica de comprimido à base de nevirapina. *Controle de Contaminação* 2004; 7(65):25-8.
- Jeffery GH, Basset J, Mendham J, Denney RC. *Vogel: análise química quantitativa*. 5ª.ed. Rio de Janeiro: LTC; 1992.
- Matioli G, Valentini SR, Sommer WA. Validação de métodos analíticos na quantificação de comprimidos de captopril - comparação de metodologias para um programa de garantia da qualidade. *Acta Scientiarum Health Sci* 2004; 16(2):357-64.
- Monteiro DB, Braga JMF, Albuquerque MM, Strattmann R, Silva KER, Rolim Neto PJ. Desenvolvimento e validação do método analítico de doseamento da matéria-prima lamivudina por cromatografia líquida de alta eficiência. *Rev Bras Farm* 2006; 87(4):120-3.
- Silva Filho CA, Araújo JCF, Silva PRP. Metodologia analítica por titulometria para paracetamol - Parte I. *Controle de Contaminação* 2006, 8(85):30-4.
- Soares Sobrinho JL, Nunes LCC, Grangeiro Júnior S, Roca MF De La, Rolim Neto PJ. Alternativa para o doseamento de metildopa comprimido: desenvolvimento e validação do método analítico. *Controle de Contaminação* 2006; 7(82):31-5.
- Soares Sobrinho JL, Nunes LCC, Grangeiro Júnior S, Roca MF De La, Rolim Neto PJ. Validação de metodologias analíticas no mercado farmacêutico: caso paracetamol. *Controle de Contaminação* 2005; 7(73):35-41.
- The United States Pharmacopeia. 29<sup>th</sup>.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2006.