

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Mayara Batista Padilha Santos

**ESTUDO E PROPOSTA PARA ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS PARA  
REVALIDAÇÃO DE REAGENTES FORA DA VALIDADE NO LABORATÓRIO DE  
MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E SANEANTES DO DEPARTAMENTO DE  
QUÍMICA DO INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM  
SAÚDE**

Rio de Janeiro  
2016

Mayara Batista Padilha Santos

**ESTUDO E PROPOSTA PARA ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS PARA  
REVALIDAÇÃO DE REAGENTES FORA DA VALIDADE NO LABORATÓRIO DE  
MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E SANEANTES DO DEPARTAMENTO DE  
QUÍMICA DO INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM  
SAÚDE**

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Preceptor: Thiago Santana Novotny  
Tutor: Filipe Soares Quirino Silva

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Biblioteca

Santos, Mayara Batista Padilha

Estudo e proposta para estabelecimento de critérios para revalidação de reagentes fora da validade no laboratório de medicamentos, cosméticos e saneantes do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. / Mayara Batista Padilha Santos – Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2016.

38 f.: il., tab.

Trabalho de conclusão do curso (Especialista em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. 2016.

Preceptor: Thiago Santana Novotny.

Tutor: Filipe Soares Quirino Silva

1. Indicadores e Reagentes. 2. Revalidação de Registro de Produtos. 3. Prazo de Validade de Produtos. I. Título

Mayara Batista Padilha Santos

**ESTUDO E PROPOSTA PARA ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS PARA REVALIDAÇÃO DE REAGENTES FORA DA VALIDADE NO LABORATÓRIO DE MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E SANEANTES DO DEPARTAMENTO DE QUÍMICA DO INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE**

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária

Aprovado em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Leticia Kegele Lignani (Mestre)  
Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde

---

Lucia Helena Pinto Bastos (Doutora)  
Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde

---

Thiago Santana Novotny (Mestre) - Preceptor  
Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde

---

Filipe Soares Quirino Silva (Doutor) - Tutor  
Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde

Dedico este trabalho aos meus pais,  
Por me ensinarem a buscar sempre o melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, a Deus por me guiar e me mostrar os caminhos certos a serem seguidos.

Aos meus pais por todos os ensinamentos e dedicação no decorrer da minha vida. Vocês são a base do que agora eu sou.

Ao meu namorado, Maurício, pelos momentos de apoio, por suportar as crises, correria e falta de tempo.

A minha irmã, Samara, pelo amor e carinho depositados todos os dias.

A todos os funcionários do Laboratório de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, que colaboraram com o desenvolvimento do trabalho, compartilharam seus conhecimentos e dividiram comigo a rotina do dia-a-dia.

Às outras residentes pela companhia nesses dois anos.

Aos amigos de longa data por entenderem minha ausência e permanecerem sendo tão amigos quanto antes.

Agradeço a todos aqueles que contribuíram direta e indiretamente com esta dissertação.

Perder-se também é caminho,  
Já que se há de escrever, que, pelo menos,  
não se esmaguem -com palavras- as  
entrelinhas.

Clarice Lispector

## RESUMO

De acordo com a NIT/Dicla-035, norma que estabelece os princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL, os produtos químicos, reagentes e soluções devem ser rotulados para indicar identidade, instruções específicas de armazenamento e prazo de validade (INMETRO, 2011). É importante ressaltar que, vencido o prazo de validade de um produto, precisam ser estabelecidas regras que evitem o ônus financeiro e ambiental de seu descarte prematuro (INTERTOX, 2014). Segundo a NIT/Dicla-035, a data de validade pode ser estendida com base em uma avaliação documentada (INMETRO, 2011). A Organização Mundial de Saúde (OMS) também prevê que reagentes podem ser reanalisados, desde que haja uma justificativa prévia (OMS, 2010). Desta forma, uma maneira para evitar o desperdício seria a revalidação de reagentes. No Laboratório de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde são realizados diversos tipos de análises, o que demanda uma grande variedade de reagentes químicos, que nem sempre conseguem ser utilizados dentro do prazo de validade estipulado. Com base nisto e na necessidade de minimização de custos, o presente trabalho buscou propor uma metodologia para que reagentes fora da validade possam ser utilizados com segurança, sem redução da qualidade da análise laboratorial. Para isto, realizou-se a comparação dos espectros no ultravioleta e no infravermelho do Metilparabeno fora da validade, com os dados contidos na literatura. Tais métodos espectroscópicos são de alta relevância na determinação da pureza e quantificação de substâncias, bem como no controle e acompanhamento de reações e processos de separação (LOPES e FÁSCIO, 2004). No mais, realizou-se a titulação potenciométrica do Metilparabeno, uma vez que trata-se do método especificado na farmacopeia brasileira para o doseamento desta substância. Os resultados indicam que o reagente em estudo, mesmo vencido, não apresenta alteração significativa em suas especificações. Conclui-se que é possível utilizar reagentes fora da validade, desde que atendidas determinadas conformidades que são importantes para o sucesso da análise laboratorial.

**Palavras-chaves:** Revalidação. Prazo de validade. Reagentes químicos.

## ABSTRACT

According to the NIT/Dicla-035, a norm that establishes the principles of Good Laboratory Practices - GLP, the chemical products, reactants and solutions should be labeled to indicate identity, specific storage instructions and shelf life (INMETRO, 2011) . It is important to note that if a product has expired, guidelines need to be established to prevent financial loss and environmental damage due to its early disposal (INTERTOXX, 2014). According to NIT/Dicla-035, the expiration date may be extended based on a documented analysis (INMETRO,2011). The World Health Organization (WHO) also predicts that reactants may be reanalyzed, provided since prior justification has been made (WHO, 2010). In this sense, reactants revalidation could be a way to avoid waste. At the Drugs, Cosmetics and Sanitizing Agents Laboratory, located at the Chemistry Department of the National Institute of Quality Control in Health, several kinds of analysis are performed, what justifies the need for a large variety of chemical reactants that sometimes are unable to be used within the expiration date. Based on this and on the need to minimize costs, the present study aimed to propose a methodology to assure that expired reagents may be used safely with no reduction in the laboratory analysis quality. For this purpose, UV and IR spectra of expired Methylparaben was compared to the literature data. These spectroscopic methods have high relevance in determining the purity and quantification of substances, as well as to control and monitoring reactions and separation processes (LOPES e FÁSCIO, 2004). In addition, the potentiometric titration of Methylparaben, according to the Brazilian Pharmacopoeia determination method, has been conducted. The results indicate that the reactant under study, despite expired, has shown no significant change in their specifications. In conclusion, expired reactants may be used when in conformity with the specifications that are important to the success of the laboratory analysis.

**Keywords:** Revalidation. Shelf life. Chemical reagents.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Estrutura química do Metilparabeno	18
<b>Fluxograma 1</b>	Resumo da metodologia utilizada no estudo.	21
<b>Figura 2</b>	Espectro no ultravioleta do Metilparabeno fora da validade	24
<b>Figura 3</b>	Espectro no ultravioleta do Metilparabeno retirado da literatura	24
<b>Figura 4</b>	Espectro no infravermelho do Metilparabeno fora da validade	25
<b>Figura 5</b>	Espectro no infravermelho do Metilparabeno retirado da literatura	25
<b>Figura 6</b>	Curva de titulação do excesso de NaOH com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	27
<b>Figura 7</b>	Gráfico da primeira derivada da titulação do excesso de NaOH com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	27
<b>Figura 8</b>	Gráfico da segunda derivada da titulação do excesso de NaOH com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	28
<b>Figura 9</b>	Hidrólise alcalina do Metilparabeno (forma desprotonada).	29
<b>Figura 10</b>	Reação estequiométrica entre ácido sulfúrico e hidróxido de sódio	29
<b>Fluxograma 2</b>	Proposta de etapas para a revalidação de reagentes no LMCS	32

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Reagentes utilizados na técnica de espectrofotometria no ultravioleta	21
<b>Tabela 2</b>	Reagentes utilizados na técnica de titulação potenciométrica	23
<b>Tabela 3</b>	Custo da revalidação do Metilparabeno	31

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$\Delta$	Deformação
$v$	Estiramento
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius
$\mu\text{g}$	Micrograma
$\Delta$	Variação
<b>ABNT</b>	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<b>ArH</b>	Anel aromático
<b>BPL</b>	Boas Práticas de Laboratório
<b>CGCRE</b>	Coordenação Geral de Acreditação
<b><math>\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3</math></b>	Metilparabeno
<b><math>\text{cm}^{-1}</math></b>	Centímetros a (menos 1)
<b>DQ</b>	Departamento de Química
<b>DICLA</b>	Divisão de Acreditação de Laboratórios
<b>f.e.m.</b>	Força Eletromotriz
<b>g</b>	Grama
<b><math>\text{H}_2\text{SO}_4</math></b>	Ácido sulfúrico
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<b>IEC</b>	International Engineering Consortium
<b>INCQS</b>	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
<b>INMETRO</b>	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
<b>KBr</b>	Brometo de Potássio
<b>LMCS</b>	Laboratório de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes
<b>M</b>	Molar
<b>mL</b>	Mililitro
<b>MR</b>	Material de Referência Não Certificado
<b>MRC</b>	Material de Referência Certificado

<b>nº</b>	Número
<b>NaOH</b>	Hidróxido de Sódio
<b>NBR</b>	Norma Brasileira
<b>NIT</b>	Norma Interna Técnica
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pH</b>	Potencial Hidrogeniônico
<b>ppm</b>	Parte por Milhão
<b>PUC-Rio</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
<b>SV</b>	Solução Volumétrica
<b>UFJF</b>	Universidade Federal de Juíz de Fora
<b>UFSM</b>	Universidade Federal de Santa Maria
<b>V</b>	Volume
<b>Vm</b>	Volume Médio

## SUMÁRIO

<b>1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b> .....	15
<b>2 - OBJETIVOS</b> .....	20
<b>3 - METODOLOGIA</b> .....	21
3.1 - Preparo das amostras e técnicas utilizadas no estudo .....	21
3.1.1. Espectrofotometria no ultravioleta:.....	21
3.1.2. Espectrofotometria no infravermelho: .....	22
3.1.3. Titulação potenciométrica: .....	22
3.2 - Tratamento dos dados .....	23
<b>4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	24
<b>5 – CONCLUSÃO</b> .....	32
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	34

## 1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

De acordo com a NIT/Dicla-035, norma que estabelece os princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL, os produtos químicos, reagentes e soluções devem ser rotulados para indicar identidade, instruções específicas de armazenamento e prazo de validade (INMETRO, 2011). Sendo o prazo de validade definido como o tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como o período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos (BRASIL, 2002). O propósito do teste de estabilidade em produtos químicos é fornecer evidências de como a qualidade de um produto varia com o tempo sob influência de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz. Serve também para estabelecer um período de reteste, no caso de substâncias, ou *shelf life* (vida útil, data de validade), no caso de produtos finais, além de recomendar condições de armazenamento adequadas (ICH, 2003).

A clara definição dos parâmetros de qualidade de um produto e a determinação de seus níveis aceitáveis são os dois grandes desafios na condução de estudos de estabilidade para definição do prazo de validade. Tendo como premissa a segurança e a necessidade do consumidor, a qualidade de um produto pode ser dividida em três grupos principais (PEDRO, 2009):

- Segurança: os produtos não podem conter nenhum agente não seguro ao consumidor, mesmo após seu uso;
- Aspectos primários ou funcionais: são aquelas que os produtos devem inexoravelmente possuir para cumprir sua função principal;
- Aspectos secundários: apesar de não serem responsáveis por nenhum aspecto funcional do produto, existem geralmente para agregar valor e se tornarem fatores de diferenciação de marcas.

Alguns produtos químicos fora de especificação ou do prazo de validade são classificados como perigosos à saúde e ao meio ambiente, de acordo com a NBR 10004/2004 (ABNT, 2004), sendo que a quantidade de resíduos gerados é considerada um sério problema ambiental (HOPPE e ARAÚJO, 2012). Por este motivo, a Política de Resíduos Sólidos prevê a prevenção e a redução na geração de resíduos, tendo como um dos objetivos a reutilização dos mesmos (BRASIL, 2010a).

É importante ressaltar que, vencido o prazo de validade de um produto, devem ser estabelecidas regras que evitem o ônus financeiro e ambiental de seu descarte prematuro (INTERTOX, 2012). Segundo a NIT/Dicla-035, a data de validade pode ser estendida com base em uma avaliação ou análise documentada (INMETRO, 2011). A Organização Mundial da Saúde (OMS) também prevê que os reagentes podem ser revalidados, desde que haja uma justificativa prévia (OMS, 2010). Desta maneira, uma forma para evitar o desperdício seria a revalidação, a qual consiste na realização de nova análise para validação da garantia das especificações mínimas de qualidade pré-estabelecidas (ORIQUI, 2014). Para considerar que um produto continua atendendo aos padrões de qualidade e possa ter seu prazo de validade estendido, deve-se realizar a confirmação da ausência de alterações significativas, como: (ORIQUI, 2013):

- I) a perda do teor do componente ativo deve ser igual ou inferior a 3% do valor inicial (margem de segurança de 2% em relação ao limite usual de 5%);
- II) ausência de produtos de degradação que excedam seus critérios de aceitação;
- III) propriedades físicas (aspecto, cor, odor, entre outras), químicas (integridade da estrutura química, pH adequado, por exemplo) e microbiológicas mantidas de acordo com especificações e tolerâncias de cada produto.

Tendo em vista o exposto, torna-se plausível a tentativa de aplicar a revalidação de reagentes no Laboratório de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes (LMCS) do Departamento de Química (DQ) do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), que segue normas do INMETRO e da OMS. No LMCS existe a demanda de uma grande variedade de reagentes químicos, os quais nem sempre conseguem ser utilizados dentro do prazo de validade estipulado. Outro fator a ser levado em consideração é o LMCS fazer parte de uma instituição pública, que deve seguir o rito legal para aquisição de materiais.

A norma ABNT NBR ISO/IEC 17025, utilizada na acreditação de laboratórios afirma que para laboratório de ensaios, deve haver um programa de calibração para os equipamentos e ensaios utilizados com funções de medição, operados de forma a assegurar que as medições feitas pelo laboratório sejam rastreáveis ao Sistema

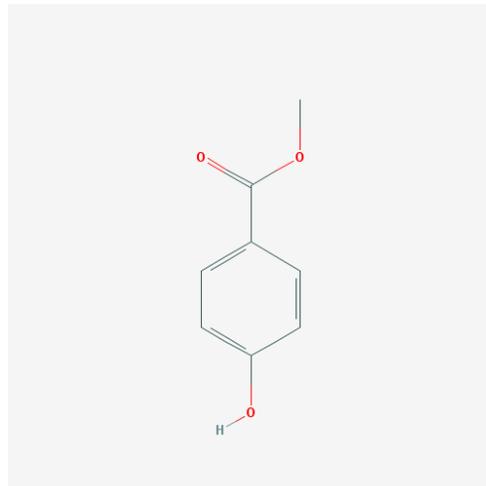
Internacional (ABNT, 2005). Neste contexto, inserem-se os materiais de referência, que de acordo com a DOQ-CGCRE-016, são usados para dar suporte a medições relacionadas a composição química, biológica, clínica, física, propriedades de engenharia e outras áreas como sabor e odor. Eles podem ser caracterizados para “identidade” (estrutura química, tipo de fibra, espécies microbiológicas) ou para “valores de propriedades” (quantidade de substância química específica, dureza). A ISO Guia 30 de 2015 recomenda termos e definições que devem ser atribuídos a materiais de referência e reconhece duas classes de materiais: materiais de referência certificados (MRCs) e materiais de referência (MRs). MRCs devem, por definição, ser rastreáveis à realização exata da unidade na qual os valores da propriedade são expressos. Cada valor de propriedade deve ser acompanhado por uma incerteza para um nível de confiança estabelecido. MRs são materiais cujos valores de propriedades são suficientemente homogêneos e bem estabelecidos para serem usados na calibração de um equipamento, na avaliação de um método de medição, ou para atribuir valores a materiais (ABNT, 2010a e ABNT, 2015).

No LMCS, para a qualificação de Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência, utiliza-se a substância Metilparabeno nos testes de determinação da exatidão, precisão e linearidade do injetor, repetitividade do fluxo, carry-over (arraste do injetor) e linearidade do detector, os quais avaliam o desempenho do equipamento, tendo o Metilparabeno, portanto, de aplicação não quantitativa. Estes testes são descritos pelo procedimento operacional padrão nº 65.3110.034 (INCQS, 2015). Desta forma, considera-se que o Metilparabeno é um material de referência não certificado, possuindo requisitos de produção menos rígidos do que para materiais de referência certificados, como explicitado pela ISO GUIA 34, que estabelece requisitos gerais para a competência de produtores de material de referência (ABNT, 2012). No caso de materiais referência não certificados, a utilização por períodos superiores ao estabelecido pela organização que o produza ou o comercialize pode ser feita pelo laboratório que os adquiriu, desde que seja comprovada a homogeneidade e a estabilidade do material em relação às propriedades relacionadas ao seu uso no processo de medição (INMETRO, 2009).

Com base nisto e na necessidade de minimização de custos, o presente trabalho propõe uma metodologia para que reagentes fora da validade possam ser utilizados com segurança, sem o comprometimento da qualidade da análise laboratorial. Para isto, foi feita a revalidação do Metilparabeno ( $C_8H_8O_3$  - figura 1)

vencido. Esta substância vem sendo utilizada pela indústria farmacêutica, alimentícia e de cosméticos desde a década de 1920, por ser um antimicrobiano de largo espectro, hidrossolúvel, insípido, incolor e inodoro (BALBANI, STELZER e MONTOVANI, 2006). Devido ao seu constante uso e descarte, tem sido detectado em aproximadamente 100% das mais variadas amostras ambientais analisadas (MENDONÇA, 2015).

Figura 1 - Estrutura química do Metilparabeno



fonte: (PUBCHEM, 2016)

Assim, Inicialmente, realizou-se a comparação dos espectros no ultravioleta e no infravermelho do  $C_8H_8O_3$  fora da validade, com os dados contidos na literatura. Tais métodos espectroscópicos são de alta relevância na determinação da pureza e quantificação de substâncias, bem como no controle e acompanhamento de reações e processos de separação (LOPES e FÁSCIO, 2004). A espectrofotometria óptica consiste no estudo da interação da radiação (na faixa do ultravioleta, visível e infravermelho) com a matéria. Quando há esta interação, alguns processos podem ocorrer, incluindo reflexão, espalhamento, absorção, fluorescência e reações químicas (PUC-RIO, 2006)

Com relação à absorção na região visível e ultravioleta, esta depende, em primeiro lugar, do número e do arranjo dos elétrons nas moléculas ou íons absorventes. Como consequência, o pico de absorção pode ser correlacionado com o tipo de ligação que existe na espécie que está sendo estudada (UFMS, 2009). Já no que diz respeito a espectrofotometria no infravermelho, a região mais interessante para fins analíticos está entre 2,5 e 25  $\mu\text{m}$ , isto é, números de onda

entre 4.000 e 400  $\text{cm}^{-1}$  (VOGEL, 2002). Uma correlação pico a pico é uma excelente evidência para a identidade das amostras (SILVERSTEIN, 2006).

No mais, realizou-se a titulação potenciométrica do Metilparabeno, uma vez que se trata do método especificado na Farmacopéia brasileira para o doseamento desta substância (BRASIL, 2010b). A técnica consiste em introduzir um eletrodo formado por um elemento sensor que, quando mergulhado numa solução contendo íons, fornece um potencial (SIMÕES, 2008). O ponto de equivalência da reação é reconhecido pela mudança súbita do potencial observado no gráfico das leituras de força eletromotriz (f.e.m.) contra o volume de solução titulante. Entre as vantagens da titulação potenciométrica inclui-se não ser limitada pela cor ou turbidez de soluções que podem mascarar o ponto final da titulação e permitir a utilização de reações mesmo na inexistência de indicadores apropriados. (OSAWA, GONÇALVES e RAGAZZI, 2006).

## **2 – OBJETIVOS**

Geral: Propor um método para que reagentes possam ser reutilizados com segurança fora do seu prazo de validade, sem redução da qualidade da análise laboratorial no LMCS do DQ/INCQS.

Específico: Revalidar o Metilparabeno fora da validade

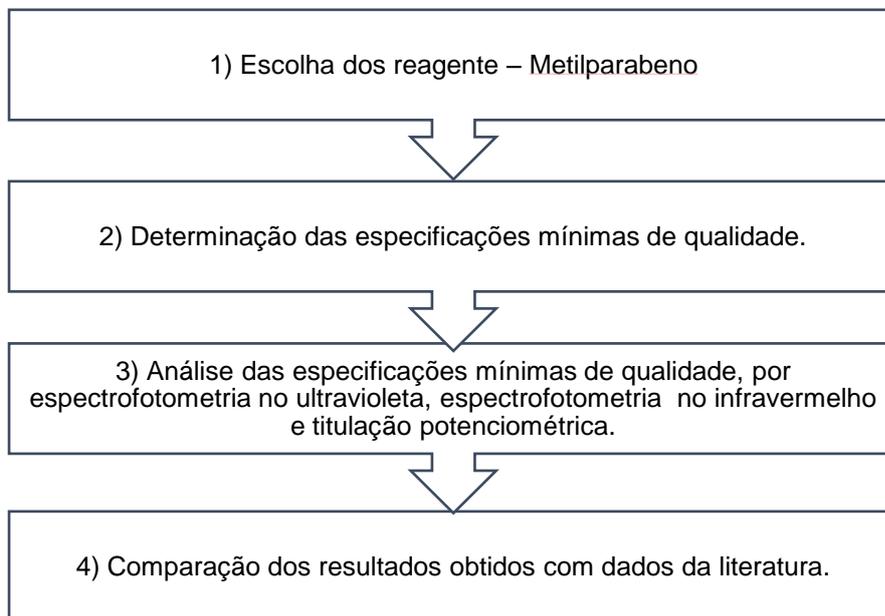
### 3 – METODOLOGIA

O presente trabalho trata de uma pesquisa experimental desenvolvida no Laboratório de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade de Saúde.

Para escolha dos reagentes a serem utilizados no estudo, realizou-se um levantamento de quais substâncias poderiam ser revalidadas e quais seriam de maior utilidade, sendo selecionado o Metilparabeno.

Após escolha da substância, determinaram-se as especificações mínimas de qualidade importantes para a utilização do Metilparabeno. Foram considerados a identificação da substância de interesse e seu teor, que foram analisadas pelas técnicas de espectrofotometria no ultravioleta, espectrofotometria no infravermelho e titulação potenciométrica. O resumo da metodologia utilizada neste trabalho pode ser visualizado no fluxograma 1.

Fluxograma 1 - Resumo da metodologia utilizada no estudo.



#### 3.1 - Preparo das amostras e técnicas utilizadas no estudo

**3.1.1. Espectrofotometria no ultravioleta:** Baseando-se no descrito por MOFFAT, 2004, procedeu-se com o preparo das amostras em triplicata com

concentração de 10 µg/mL, empregando-se Metilparabeno fora da validade. Para compor as soluções, utilizou-se etanol como solvente. Os solventes e reagentes usados nesta técnica estão listados na tabela 1. As amostras foram analisadas em espectrofotômetro de ultravioleta modelo U2900 da Hitachi, com varredura na faixa entre 190 e 1100 nm.

**Tabela 1 - Reagentes utilizados na técnica de espectrofotometria no ultravioleta.**

Reagente	Marca	Pureza	Lote	Validade
Metilparabeno	Sigma-Aldrich	99,0%	1428477	30/01/2013
Etanol	Merck	99.9%	K45611583	30/05/2019

**3.1.2. Espectrofotometria no infravermelho:** Em seguida, realizou-se a análise por espectroscopia no infravermelho em pastilha de KBr. Todos os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos na região do infravermelho médio, na faixa compreendida entre 600 e 4.000  $\text{cm}^{-1}$ , por meio de um analisador de infravermelho modelo FTIR - 8400, Marca SHIMADZU.

**3.1.3. Titulação potenciométrica:** Foi executado o ensaio preconizado pela farmacopéia brasileira 5ª edição. Pesou-se cerca de 1 g de amostra, transferiu-se para erlenmeyer provido de rolha esmerilhada e adicionou-se 20 mL de hidróxido de sódio M SV, previamente fatorado com o padrão primário biftalato de potássio. Adaptou-se condensador de refluxo e aqueceu-se a 70 °C por 1 hora. Resfriou-se a temperatura ambiente. Titulou-se o excesso de hidróxido de sódio M SV com ácido sulfúrico 0,5 M também já padronizado por carbonato de sódio anidro. Determinou-se o ponto final potenciometricamente, continuando a titulação até o segundo ponto de inflexão. Realizou-se o ensaio em branco. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 152,1 mg de  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$  (BRASIL, 2010b). As amostras foram analisadas em triplicata e foram utilizados dois brancos. Os solventes e reagentes usados nesta técnica estão listados na tabela 2. A titulação potenciométrica foi realizada em potenciômetro da marca Micronal, modelo B474 e com eletrodo de vidro.

Tabela 2 - Reagentes utilizados na técnica de titulação potenciométrica.

Reagente	Marca	Pureza	Lote	Validade
<b>Carbonato de sódio anidro</b>	Sigma Aldrich	≥99,5%	SLBN0533V	30/03/2020
<b>Biftalato de potássio</b>	JT Baker	≥99,95%	G46625	17/11/2013
<b>Hidróxido de sódio</b>	Próquimos	≥99,0%	11/2015	30/03/2015
<b>Ácido sulfúrico</b>	Vetec	95-99%	DCBC7241V	14/10/2020

### 3.2 - Tratamento dos dados

Os gráficos obtidos por espectroscopia no infravermelho e no ultravioleta foram comparados com dados contidos na literatura das substâncias dentro da validade.

Com relação à titulação potenciométrica, os dados foram tabulados em planilha Microsoft Excel® 2010. A partir dos gráficos da primeira e segunda derivada, calculou-se o ponto de inflexão final da reação e comparou-se o valor do teor encontrado com o especificado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

#### 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise do Metilparabeno fora da validade por espectrofotometria no ultravioleta, observou-se que o espectro obtido neste estudo (figura 2) foi semelhante ao espectro na literatura (figura 3), ambos com máximo de absorção em torno de 258 nm (MOFFAT, 2004).

Figura 2- Espectro no ultravioleta do Metilparabeno fora da validade

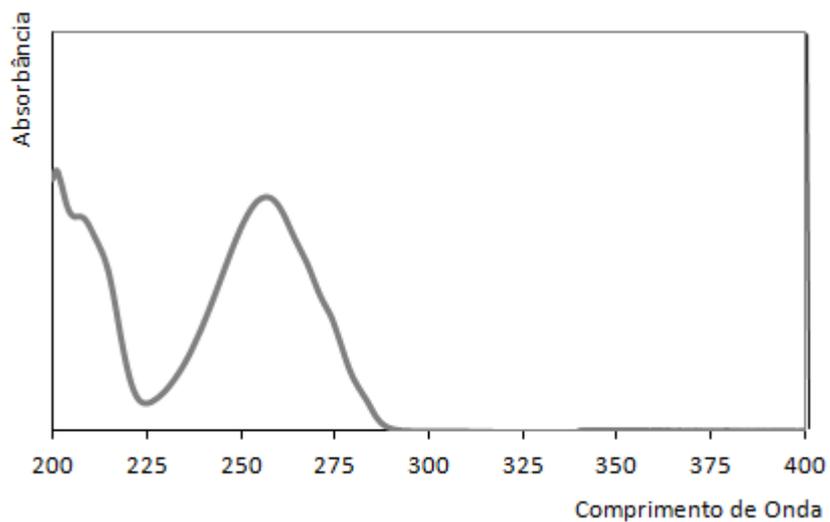
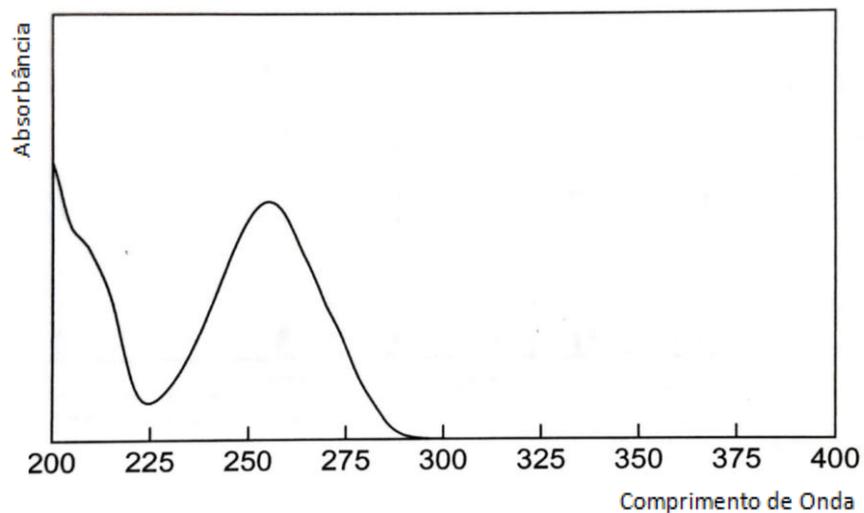


Figura 3 - Espectro no ultravioleta do Metilparabeno retirado da literatura.



fonte: (MOFFAT, 2004)

Em relação aos espectros no infravermelho, aquele referente ao produto fora da validade (figura 4) coincidiu com o obtido na literatura (figura 5). Ambos foram constituídos por bandas características do Metilparabeno. A presença de uma banda de absorção em  $1682\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ) associada com absorção entre  $1300$  e  $1000\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-O}$ ) é indicativa da função éster. As absorções entre  $1300$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CO}$ ) e a presença de banda de absorção a  $3312\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{O-H}$ ) permitem assinalar que a substância tem função mista - éster e fenol. A absorção em  $2964\text{ cm}^{-1}$  é característica de  $\nu\text{Csp}^3\text{-H}$  e as absorções em  $1599$  e  $1500\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=C, ArH}$ ) e em  $3034\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{Csp}^2\text{-H}$ ) confirmam a presença de estrutura aromática. A absorção em  $850\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{C-H, ArH}$ ) indica o padrão 1,4-dissubstituído (LOPES e FÁSCIO, 2004).

Figura 4 - Espectro no infravermelho do Metilparabeno fora da validade

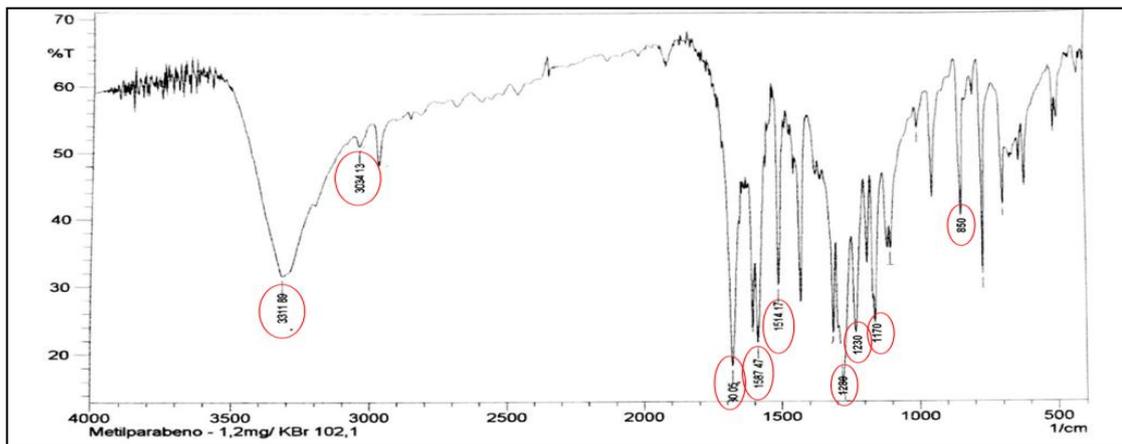
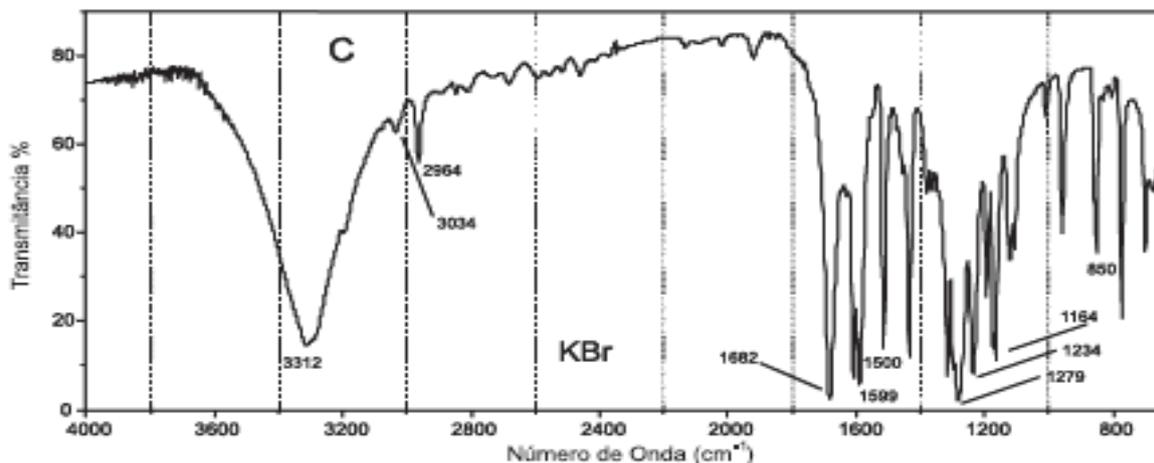


Figura 5 - - Espectro no infravermelho do Metilparabeno retirado da literatura



fonte: (LOPES e FÁSCIO,2004).

Observa-se que não existem outros picos que possam representar a presença de impurezas e mesmo que a maioria estivesse sobreposta, apareceria uma banda de absorção forte referente à vibração de deformação axial de O-H, característica de ácido carboxílico (ácido 4-hidroxibenzóico) na região entre 3300 e 2500  $\text{cm}^{-1}$ , com centro em 3000  $\text{cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN, 2006). A possível rota de degradação sugerida para o Metilparabeno é a sua conversão para ácido 4-hidroxibenzóico e depois a transformação em fenol (GUERE, 2014). Para confirmar esta afirmativa, poderia ter sido determinado o ponto de fusão da substância analisada, pois a determinação do ponto de fusão utilizando métodos calorimétricos vem sendo bastante empregada como método de avaliação do grau de pureza de fármacos (RODRIGUES, et al, 2005). O valor do ponto de fusão do Metilparabeno encontrado na literatura é de 128°C (LOPES e FÁSCIO, 2004).

Apesar do teor do Metilparabeno não ser crucial para sua utilização na qualificação do Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência, é necessário estabelecer critérios para utilização do produto. Segundo Hufbauer et al, 2000, os procedimentos de avaliação da conformidade de um produto consistem em qualquer procedimento utilizado, direta ou indiretamente, para avaliar se certas exigências quanto a normas ou a regulamentos técnicos foram observadas (Apud, BORGES, 2007). Assim, o ensaio de teor, por meio de titulação potenciométrica, foi realizado com objetivo de garantir que não houve um decréscimo da substância de interesse, o que poderia indicar a não formação de produtos de degradação, os quais pudessem interferir na qualificação.

Os valores de pH obtidos durante a titulação potenciométrica foram tabelados no Microsoft Excel 2010® e a partir dos mesmos construiu-se a curva de titulação potenciométrica (figura 6) e os gráficos da primeira (figura 7) e segunda derivadas (figura 8).

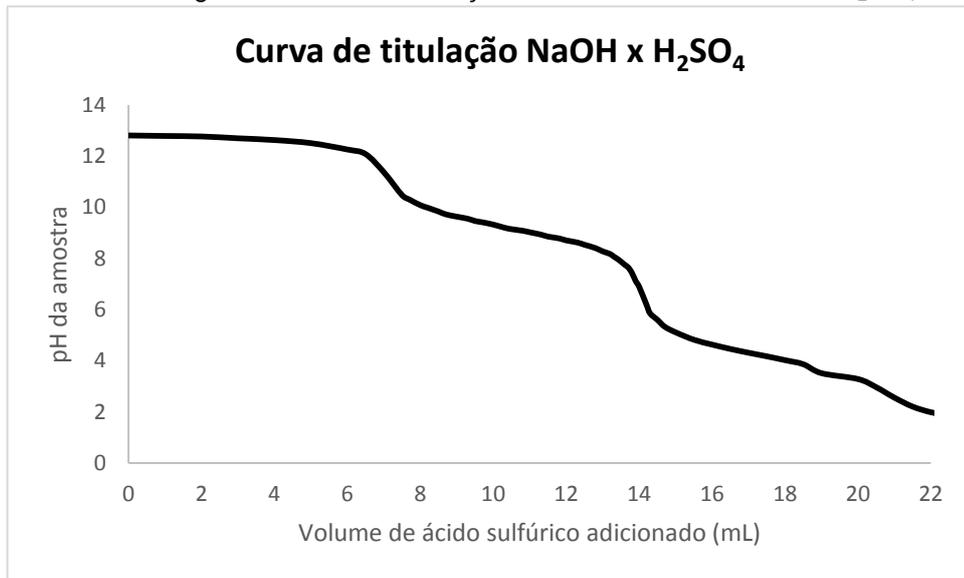
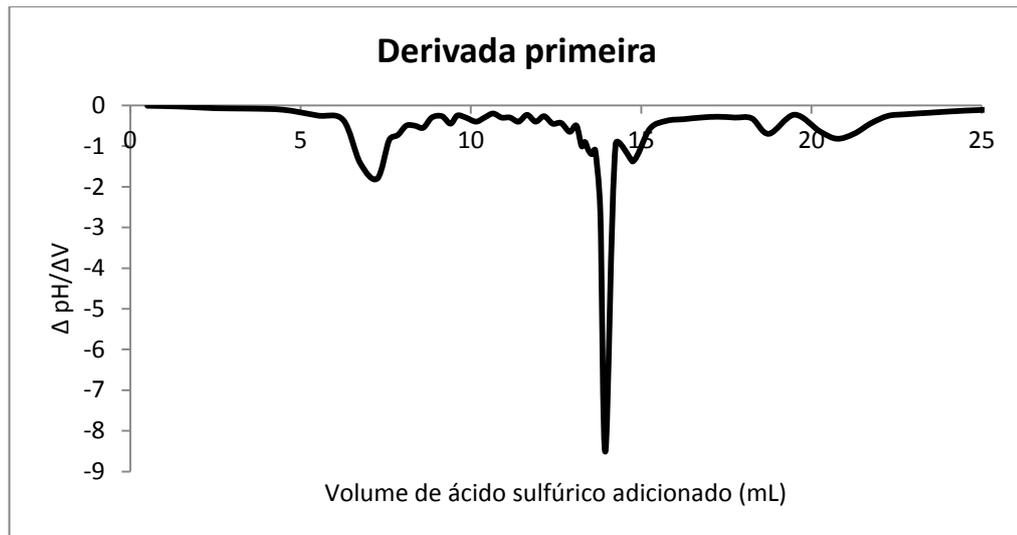
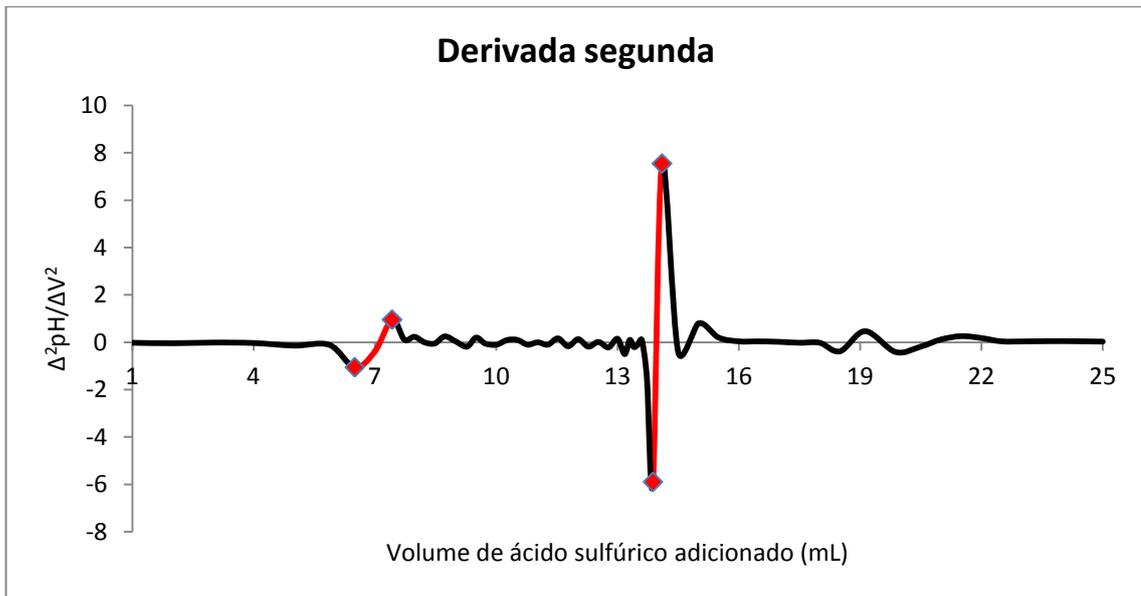
Figura 6 - Curva de titulação do excesso de NaOH com  $H_2SO_4$ .Figura 7 - Gráfico da primeira derivada da titulação do excesso de NaOH com  $H_2SO_4$ .

Figura 8 - Gráfico da segunda derivada da titulação do excesso de NaOH com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



O método da segunda derivada permite calcular o valor exato do ponto final a partir de uma curva de titulação potenciométrica. Na curva sigmoideal (pH versus volume), o ponto de inflexão é a parte onde se observa a variação mais acentuada, ou seja, onde a alteração resultante da adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> é máxima. Na segunda derivada, plota-se  $\Delta^2 \text{pH}/\Delta V^2$  versus  $V$ , sendo o ponto final onde a derivada é igual a zero (PEREIRA, et al, 2011).

Com base no Método dos Mínimos Quadrados, foram encontradas as equações da reta dos pontos de inflexão, obtidos pelos pontos máximos e mínimos da segunda derivada (em vermelho na figura 8) de acordo com as equações 1 e 2 (MUNDO QUÍMICO, 2014). Desta forma, o volume médio de titulante gasto para o segundo ponto de inflexão da titulação foi de 13,99 mL, valor determinado utilizando-se a segunda derivada da curva potenciométrica.

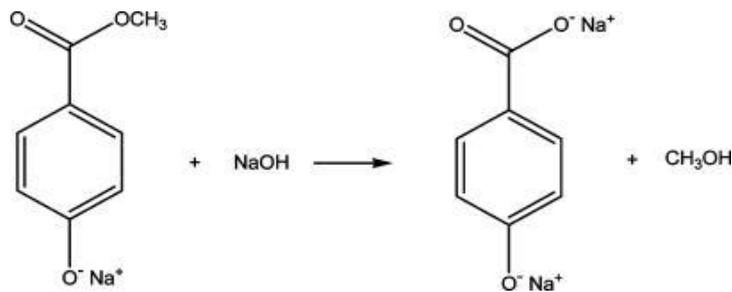
Equação 1 e 2: Método dos Mínimos Quadrados

$$a = \frac{\sum (x - x_m)(y - y_m)}{\sum (x - x_m)^2} \quad (1)$$

$$b = y_m - ax_m \quad (2)$$

O Metilparabeno é apenas ligeiramente solúvel em água pura, mas torna-se altamente solúvel em solução aquosa de hidróxido de sódio, uma vez que é rapidamente transformado em sua forma desprotonada. A reação global para esta hidrólise alcalina é mostrada na Figura 9 (TJAHJONO, WIDJAJA e GARLAND, 2009).

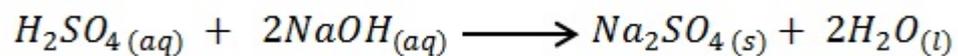
Figura 9 - Hidrólise alcalina do Metilparabeno (forma desprotonada).



fonte: (TJAHJONO, WIDJAJA e GARLAND, 2009)

Ao utilizar o ácido sulfúrico como titulante, este reage com o excesso de hidróxido de sódio, de acordo com a figura 10 (UFJF, 2011).

Figura 10 - Reação estequiométrica entre ácido sulfúrico e hidróxido de sódio.



fonte: Adaptado de UFJF, 2011.

Assim, para calcular o excesso de volume de NaOH, utilizou-se o representado pela equação 3 (UFJF, 2011).

Equação 3 - Cálculo do volume médio do excesso de NaOH.

$$\begin{aligned} n^\circ \text{ mol de NaOH} &= 2 \times (n^\circ \text{ mol de H}_2\text{SO}_4) \\ C_{\text{NaOH}} \times V_{\text{NaOH em excesso}} &= 2 \times (C_{\text{H}_2\text{SO}_4} \times V_{\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ adicionado}}) \\ V_{\text{NaOH em excesso}} &= \frac{2 \times (C_{\text{H}_2\text{SO}_4} \times V_{\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ adicionado}})}{C_{\text{NaOH}}} \\ V_{\text{NaOH em excesso}} &= \frac{2 \times (0,4976 \text{ mol/L} \times 13,99)}{1,0052 \text{ mol/L}} \\ V_{\text{NaOH em excesso}} &= 13,84 \text{ mL} \end{aligned}$$

fonte: Adaptado de UFJF, 2011.

Em seguida, calculou-se o volume NaOH que reagiu com o Metilparabeno através da seguinte fórmula (equação 4).

Equação 4 - Cálculo do volume médio de NaOH consumido pelo Metilparabeno.

$$V_{\text{NaOH do branco}} = \frac{2 \times (C_{\text{H}_2\text{SO}_4} \times V_{\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ adicionado ao branco}})}{C_{\text{NaOH}}}$$

$$V_{\text{NaOH do branco}} = \frac{2 \times (0,4976 \text{ mol/L} \times 20,58)}{1,0052 \text{ mol/L}}$$

$$V_{\text{NaOH do branco}} = 20,37 \text{ mL}$$

$$V_{\text{NaOH consumido pelo Metilparabeno}} = V_{\text{NaOH do branco}} - V_{\text{NaOH em excesso}}$$

$$V_{\text{NaOH consumido pelo Metilparabeno}} = 20,37 \text{ mL} - 13,84 \text{ mL}$$

$$V_{\text{NaOH consumido pelo Metilparabeno}} = 6,53 \text{ mL}$$

Visto que, 1 mL de NaOH equivale a 152,1 mg de Metilparabeno, temos a equação 5.

Equação 5 - Massa média de Metilparabeno que reagiu com NaOH.

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mL NaOH} \longrightarrow 152,1 \text{ mg de } \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3 \\ 6,53 \text{ mL de NaOH} \longrightarrow x \\ x = 993,213 \text{ mg de } \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3 \end{array}$$

Sendo a massa pesada de Metilparabeno média igual a 993,213 mg, obtém-se a equação 6 para calcular o teor do reagente fora da validade.

Equação 6 - Teor do Metilparabeno fora da validade.

$$\begin{array}{l} \text{Massa média de } \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3 \text{ pesada} \longrightarrow 100\% \\ \text{Massa } \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3 \text{ encontrada} \longrightarrow y \\ 1000,75 \text{ mg} \longrightarrow 100\% \\ 993,213 \text{ mg} \longrightarrow y \\ y = 99,24\% \end{array}$$

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010b), o teor deve conter no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102% de  $C_8H_8O_3$ . Já segundo o certificado de análise do fornecedor, o teor é  $\geq 99\%$ . Desta, forma pode-se dizer que mesmo fora da validade, o teor do reagente (99,24% de  $C_8H_8O_3$ ) continua dentro das especificações quando comparado ao estabelecido pela farmacopeia e pelo fornecedor. Entretanto, como na degradação do Metilparabeno ocorre a formação de ácido 4-hidroxibenzóico, este pode reagir com hidróxido de sódio e mascarar o resultado final do teor executado pelo método farmacopeico. Os ácidos carboxílicos têm comportamento semelhante ao dos ácidos, assim, reagem com bases, formando sais e água, numa típica reação de salificação (FELTRE, 2004).

A fim de descobrir se a revalidação é economicamente viável, fez-se o levantamento do preço aproximado dos reagentes utilizados neste estudo (tabela 3). Como o valor de um frasco de 100 g de Metilparabeno encontra-se em torno de 114 reais, observa-se que pode haver economia ao utilizar a revalidação segundo o método proposto, uma vez que este custa por volta de 49,64 reais.

Tabela 3 - Custo da revalidação do Metilparabeno.

Reagente	Quantidade utilizada aproximada	Valor aproximado por grama ou mililitro	Custo por reagente (reais)
<b>Etanol (mL)</b>	60 mL	0,271	16,26
<b>Carbonato de sódio anidro (g)</b>	10 g	1,244	12,44
<b>Biftalato de potássio (g)</b>	16 g	1,08	17,28
<b>Hidróxido de sódio (g)</b>	101,05 g	0,0247	2,49
<b>Ácido sulfúrico (mL)</b>	30 mL	0,039	1,17
<b>Total</b>			<b>49,64</b>

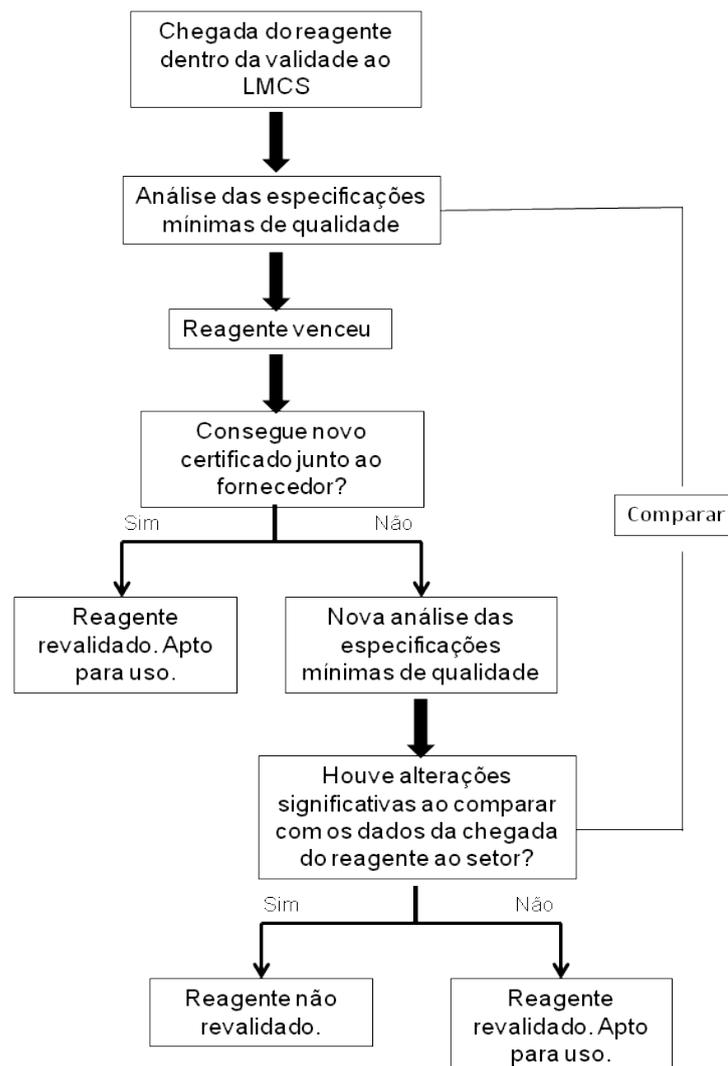
fonte: Dados obtidos de SIGMA ALDRICH, 2015 e QUIMIBRAS, 2015

Apesar do gasto com a revalidação ser menor do que o valor de aquisição de um novo frasco de Metilparabeno, outros fatores devem ser considerados, como o tempo de análise e a disponibilidade de reagentes dentro da validade para analisar as especificações mínimas de qualidade. Além disso, o LMCS é um laboratório que

também trabalha com demanda espontânea e na ausência de uma rotina laboratorial, não há como saber quais reagentes serão utilizados e as respectivas quantidades.

Durante a construção da metodologia deste estudo, pensou-se na possibilidade da comparação dos dados obtidos com dados do produto dentro da validade, entretanto, um novo frasco de Metilparabeno não chegou a tempo para ser analisado, por isto, optou-se por realizar a comparação com achados da literatura. Na verdade, o ideal seria que após vencido um reagente, fosse solicitado junto ao fornecedor a possibilidade de emissão de um novo certificado e na ausência deste, seria procedida a análise do reagente vencido comparando os resultados com os dados obtidos na chegada deste mesmo reagente ao setor, conforme as etapas sugeridas pelo fluxograma 2 .

Fluxograma 2: Proposta de etapas para a revalidação de reagentes no LMCS



## 5 – CONCLUSÃO

Os resultados indicam que o reagente em estudo, mesmo vencido, não apresenta alteração significativa em suas especificações, atendendo ao estabelecido por ORIQUI, 2013. Com isto, o método proposto foi adequado, sendo possível revalidar o Metilparabeno.

Baseando-se no relatado, sugere-se ser plausível a utilização de reagentes fora da validade, desde que atendidas determinadas conformidades que são importantes para o sucesso da análise laboratorial. Entretanto, deve ser levado em conta o custo-benefício específico da revalidação para cada reagente e se os critérios estabelecidos atendem ao sistema da qualidade.

O presente trabalho é importante para discutir sobre a implementação da revalidação de reagentes no LMCS/DQ/INCQS, pois apesar das dificuldades encontradas, acredita-se ser possível uma sistematização das etapas de revalidação, a partir de uma análise inicial realizada no recebimento de um novo reagente para comparação posterior. No mais, este estudo serve como base para o desenvolvimento de outros trabalhos sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

ABNT- Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 1004/2004: **Resíduos sólidos - Classificação**. Rio de Janeiro, 2004.

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR ISSO/IEC 17025: **Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração**. Rio de Janeiro, 2005, 31p.

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. DOQ-CGCRE-016: **Orientação para a seleção e uso de materiais de referência**. Rio de Janeiro, 2010, 15p.

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. ISO Guia 34 2012: **Requisitos gerais para a competência de produtores de material de referência**. Rio de Janeiro, 2012, 41p.

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. ISO Guia 30 2015: **Termos e definições relacionados com materiais de referência**. Rio de Janeiro, 2015, 8p.

BALBANI, Aracy Pereira Silveira; STELZER, Lucilena Bardella; MONTOVANI, Jair Cortez. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo , v. 72, n. 3, p. 400-406, Jun 2006 . Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72992006000300018&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000300018&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em: 10 Jan. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000300018>.

BORGES, Renata Martins Horta Borges. **A metrologia como um instrumento aos laboratórios: o caso de laboratórios de análises de combustíveis**. 2007. 304f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<http://tpqb.eq.ufrj.br/download/metrologia-como-instrumento-aos-laboratorios-caso-dos-labs-de-combustiveis.pdf>>.

BRASIL. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 Set. 1990. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1990/lei-8078-11-setembro-1990-365086-publicacaooriginal-1-pl.html>>. Acesso em: 17 Out, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 157, de 31 de maio de 2002. Estabelece requisitos para o registro de medicamentos similares. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 07 Jun. 2002. Disponível em: <<https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=1-9-34-2002-05-31-157>>. Acesso em: 17 Out, 2015.

BRASIL. Lei nº 12.305, de 2 de Agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras

providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 Ago. 2010a. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm)>. Acesso em: 20 Dez, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira – volume 2**. 5ª ed. Brasília, 2010b.1145p.

FELTRE, Ricardo. **Química – Química Orgânica**. 6ª Ed. São Paulo: Editora Moderna, 2004. 427p.

GUERE, Carlos Dante Gamarra. **Estudo da degradação do metilparabeno utilizando processos Fenton, foto-Fenton e eletro-Fenton**. Dissertação (Mestrado em Ciências). Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75134/tde-21112014-160153/pt-br.php>>. Acesso em: 22 fev, 2016.

HOPPE, Taíse; ARAÚJO, Luiz. Contaminação do meio ambiente pelo descarte inadequado de medicamentos vencidos ou não utilizados. **Monografias ambientais**, Santa Maria, v.6, n. 6, p.1248–1262, mar.2012.

ICH. **Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)**. Fev, 2003. Disponível em: <[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf)>. Acesso em: 17 Out, 2015.

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Procedimento Operacional Padrão nº 65.3110.034. **Qualificação de Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência**. Rio de Janeiro, 2015.

INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. NIT/DICLA-030. **Rastreabilidade metrológica ao sistema internacional de unidades na acreditação de laboratórios e no reconhecimento da conformidade aos princípios das BPL**. Rio de Janeiro, INMETRO, 2009.

INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. NIT/DICLA-035. **Princípios das boas práticas de laboratório - BPL**. Rio de Janeiro, INMETRO, 2011.

INTERTOX. **A determinação de prazos de validade e a revalidação para produtos químicos**. Autoria de Gustavo Levendoski Sabino. Matéria publicada em 2012. Disponível em: <<http://www.intertox.com.br/index.php/toxicologia-em-manchete/578-a-determinacao-de-prazos-de-validade-e-a-revalidacao-para-produtos-quimicos>>. Acesso em: 17 Out, 2015.

LOPES, Wilson Araújo; FASCIO, Miguel. **Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho**. Quím. Nova, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 670-673, Aug. 2004. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422004000400025&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000400025&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 17 Out, 2015.

MENDONÇA, Camila. **Determinação eletroanalítica e cromatográfica de Metilparabeno. Uma comparação estatística.** Dissertação (Mestrado em Ciências). Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75135/tde-07102015-105005/en.php>. Acesso em: 10 Jan, 2016.

MOFFAT, Anthony, et al. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons.** 4<sup>a</sup> ed. Londres: Editora Pharmaceutical Press, 2011. 2736p.

MUNDO QUÍMICO. **Derivada primeira e derivada segunda em titulações.** Autoria de Henrique. Matéria publicada em 2014. Disponível em: <<http://mundoquimico.com.br/derivada-primeira-e-derivada-segunda-em-titulacoes/>>. Acesso em: 23 Dez, 2015.

OMS. Relatório nº 44, Anexo 1 da Série de Informes Técnicos da OMS, nº 957. 2010. **Boas práticas da OMS para laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos.** Brasília, OMS, 2010.

ORIQUI, Luciana, *et al.* Guia para a determinação da estabilidade de produtos químicos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 340-347, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422013000200023&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422013000200023&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 17 Out, 2015.

ORIQUI, Luciana; MORI, Milton e WONGTSCHOWSKI, Pedro. Definição de prazo de validade e revalidação de produtos químicos. São Paulo. **Blucher Chemical Engineering.** v.1, n.2. fev 2014. p. 9464-947. Disponível em:< <http://pdf.blucher.com.br/chemicalengineeringproceedings/cobeq2014/1939-16775-178826.pdf>>, Acesso em: 17 out, 2015.

OSAWA, Cibele Cristina; GONCALVES, Lireny Ap. Guaraldo; RAGAZZI, Sidnei. Titulação potenciométrica aplicada na determinação de ácidos graxos livres de óleos e gorduras comestíveis. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 593-599, Jun 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422006000300031&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000300031&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em 20 Dez, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000300031>.

PEDRO, André Messias Krell. **Desenvolvimento do Método Multivariado Acelerado para Determinação do Prazo de Validade de Produtos Unindo Quimiometria e Cinética Química, Tese de Doutorado do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas. 2009. 173f.** Tese (Doutorado em Química) - UNICAMP, São Paulo, 2009. Disponível em: < <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000469661&fd=y>>. Acesso em: 17 Out, 2015.

PEREIRA, Airton Vicente et al. Determinação da constante de dissociação ( $K_a$ ) do captopril e da nimesulida: experimentos de química analítica para o curso de farmácia. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 34, n. 9, p. 1656-1660, Set. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422011000900029&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422011000900029&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 Dez. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422011000900029>.

PUBCHEM. Pubchem Substance Database. **Methyl 4-hydroxybenzoate**. Modificado em 02 Jan, 2016. Disponível em: <[http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methyl\\_4-hydroxybenzoate#section=Top](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methyl_4-hydroxybenzoate#section=Top)>. Acesso em: 10 Jan, 2016

PUC-Rio. **Técnicas Analíticas**. Matéria sem autoria publicada em dezembro de 2006. Disponível em: <[http://www2.dbd.puc-rio.br/pergamum/tesesabertas/0721252\\_10\\_cap\\_03.pdf](http://www2.dbd.puc-rio.br/pergamum/tesesabertas/0721252_10_cap_03.pdf)>. Acesso em: 17 Out, 2015.

QUIMIBRAS. Produtos. **Biftalato de potássio**. Disponível em: <[http://www.quimibras.com.br/homepage/produtos/pro\\_rea\\_b.html](http://www.quimibras.com.br/homepage/produtos/pro_rea_b.html)>. Acesso em: 22 Dez, 2015.

RODRIGUES, Patrik Oening; et al. Aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização, determinação da pureza e cinética de degradação da Zidovudina (AZT). **Acta Farm. Banaerense**, Buenos Aires, v. 24, n. 3, p. 383-7, Abr 2005. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP\\_24\\_3\\_1\\_10\\_5KKROD77DN.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_1_10_5KKROD77DN.pdf)>. Acesso em: 22 Fev 2016.

SIGMA ALDRICH. Products. **Catálogo de produtos**. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/technical-service-home/product-catalog.html>>. Acesso em: 21 Dez, 2015.

SILVERSTEIN, Robert, *et al.* **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2007. 490p.

SIMOES, Manuela. Métodos cromatográficos, volumétricos e potenciométricos para análise química quantitativa de água subterrânea e sua aplicação no aquífero cenozóico da bacia do Baixo Tejo, Portugal. **Geociênc. (São Paulo)**, São Paulo, v. 27, n. 2, abr. 2008. Disponível em <[http://pgegeo.igc.usp.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-90822008000200001&lng=pt&nrm=iso](http://pgegeo.igc.usp.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-90822008000200001&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 23 Dez, 2015.

TJAHJONO, Martin; WIDJAJA Effendi; GARLAND, Marc. Online reaction monitoring and evaluation of kinetic parameters for dilute reactions using refractive index measurements. **Organic Process Research & Development**. v. 13, n. 6, 2009. Disponível em: <<http://www.anton-paar.com/?eID=documentsDownload&document=38498&L=4>>. Acesso em: 23 Dez, 2015.

UFJF. **Volumentria de neutralização**. Autoria de Maria Auxiliadora Costa Matos. Matéria publicada em 2011. Disponível em: <<http://www.ufjf.br/nupis/files/2011/04/aula-4-Volumetria-de-Neutraliza%C3%A7%C3%A3o-alunos-2011.12.pdf>>. Acesso em: 23 Dez, 2015.

UFSM. **Espectroscopia visível e no ultravioleta**. Matéria sem autoria publicada em outubro de 2009. Disponível em: <[w3.ufsm.br/piquini/biomol09/espectroscopia\\_UV\\_Visivel.doc](http://w3.ufsm.br/piquini/biomol09/espectroscopia_UV_Visivel.doc)>. Acesso em: 17 out, 2015.

VOGEL, Arthur Israel. **Análise Química Quantitativa**. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2002. 462p.