ENEPEX
ENCONTRO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO
8° ENEPE UFGD • 5° EPEX UEMS

DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO ELETROANALÍTICO PORTÁTIL PARA A DETERMINAÇÃO DE PARACETAMOL EM MEDICAMENTOS

Rafael Backes dos Santos[1]; Rodrigo Amorim Bezerra da Silva[2]

UFGD-FACET, C. Postal 533, 79804-970 Dourados-MS, E-mail: rafael_backes06@hotmail.com

[1]PIBIC/UFGD/CNPQ; PESQUISADOR UFGD/FACET.

RESUMO

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de estabelecer um método para determinar paracetamol em medicamentos comerciais e manipulados. A metodologia desenvolvida e utiliza foi a técnica de Análise por Injeção em Batelada (BIA) com detecção amperométrica com eletrodo de diamante dopado com boro (DDB). O método proposto apresentou uma faixa linear entre 0,3 a 20 mg L^{-1}, baixos limites de detecção (0,0107 mg L^{-1}) e de quantificação (LQ = 0,0358 mg L^{-1}). Além disto, as análises foram realizadas rapidamente (frequência analítica = 176 injeções h^{-1}) e a repetibilidade do sistema (n = 20) foi satisfatória (DPR = 0,97 %). Os resultados obtidos foram comparados com o método recomendado pela farmacopeia brasileira Espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV-VIS). Os resultados obtidos por ambos os métodos foram semelhantes, no entanto o método proposto (BIA) apresentou maior seletividade do que UV-VIS. Entretanto, as dosagens de paracetamol obtidas pelos dois métodos ficaram abaixo do valor rotulado.

PALAVRAS – CHAVE: Paracetamol, Análise por injeção em batelada. Amperometria.

INTRODUÇÃO

Medicamentos são produtos elaborados com a finalidade de prevenir e curar doenças ou aliviar seus sintomas, sendo produzidos com rigoroso controle técnico para atender às especificações determinadas pela ANVISA. O efeito do medicamento se deve

a uma ou mais substâncias ativas com propriedades terapêuticas conhecidas cientificamente, denominadas fármacos, drogas ou princípios ativos [1].

Dentre estes fármacos, os analgésicos estão entre os medicamentos mais comercializados no Brasil e no mundo, sendo movimentado no Brasil U$ 902 milhões em 2010. O país é o 6º maior mercado do mundo, diante de tal potencial de demanda, estão hoje registrados no mercado brasileiro mais de 380 produtos analgésicos, segundo a IMS Health. A EMS, uma das principais fabricantes de genéricos do país, por outro lado, mostra um avanço do segmento. Com 21,5 milhões de unidades comercializadas entre abril do ano passado e março deste ano, a área de analgésicos da empresa registrou crescimento de 50%. Dentre seus principais produtos estão os genéricos dipirona e paracetamol [2].

O paracetamol, acetaminofeno ou N-(4-hidroxifenil)etanamida (IUPAC) é um fármaco com propriedades analgésicas e antipiréticas (antitérmicas) [3], bastante utilizado em formulações farmacêuticas com capacidade de combater a dor e a febre. Além disto, por ter ação similar a aspirina, acaba sendo um fármaco alternativo para pacientes intolerantes a este princípio ativo. Nas drogarias, o paracetamol pode ser encontrado nas formas de cápsulas, comprimidos, gotas, xaropes e injetáveis e em medicamentos nos quais pode estar presente sozinho ou misturado a outros farmoquímicos (ácido acetilsalicílico, cafeína e/ou dipirona, dentre outros) [4].

Devido à elevada presença deste fármaco no mercado farmacêutico e ao risco em potencial oferecido devido ao consumo de medicamentos de dosagem duvidosa, o controle de qualidade dos medicamentos contendo paracetamol é extremamente importante. De acordo com a farmacopeia brasileira, é recomendado que a análise em um medicamento contendo um ou mais princípios ativos deve ser realizada através de métodos analíticos baseados na cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, do inglês “High Performance Liquid Chromatography”) com detecção óptica na região do ultravioleta (UV)[5]. No entanto, devido ao elevado custo destes equipamentos e dos solventes de alta pureza (grau espectroscópico), as análises quantitativas ficam limitadas

em muitos laboratórios brasileiros [6]. Neste sentido, a utilização de métodos eletroanalíticos é bastante vantajoso, devido ao custo reduzido da instrumentação utilizada quando comparados aos métodos cromatográficos.

Os métodos eletroanalíticos compreendem a um grupo de técnicas nas quais podem ser medidas as propriedades elétricas de uma solução, tais como carga, corrente, potencial, etc. Para a realização das medidas eletroquímicas é necessário o uso de uma célula eletroquímica, que é composta basicamente de um reservatório para a acomodação da solução de medida contendo um eletrólito suporte e os eletrodos de referência, auxiliar e de trabalho. Estes eletrodos são conectados ao aparelho de medida, conhecido como potenciostato. Dentre as técnicas eletroquímicas mais utilizadas, destacam-se a voltametria cíclica, voltametrias de pulso (onda quadrada, pulso normal, pulso diferencial) e a amperometria.

Análise por injeção em batelada (BIA) é uma técnica analítica divulgada pela primeira vez em 1991, através de um trabalho publicado por Wang e Taha [7]. Nesta técnica, diferentemente dos sistemas FIA, a solução de análise é injetada diretamente sobre a superfície do eletrodo de trabalho (configuração “walljet”) localizado numa célula eletroquímica contendo um grande volume de eletrólito suporte e inerte (célula BIA). Os sistemas BIA e FIA possuem várias características em comum, como: elevada frequência analítica, baixo consumo de amostras e reagentes, reduzida contaminação do eletrodo de trabalho (em relação a sistemas estacionários), elevada sensibilidade e repetibilidade adequada no procedimento de injeção (em BIA, empregando a pipeta eletrônica). No entanto, os sistemas BIA são mais vantajosos em sensibilidade, reduzida geração de resíduos e principalmente na simplicidade e portabilidade do sistema (ausência de bombas, válvulas e tubulações) [8].

Neste trabalho foi almejado o desenvolvimento de uma metodologia simples e rápida baseada em um sistema de análise por injeção em batelada (BIA) com detecção amperométrica para a análise quantitativa de paracetamol em medicamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Reagentes e amostras

1.1- Solução de Ácido sulfúrico (eletrólito suporte)

Foi retirada uma alíquota de 27 mL de ácido sulfúrico a 98% e adicionado em um balão volumétrico de 1000,0 mL que já continha água destilada e a seguir foi completado com água destilada até o menisco, assim tendo à concentração de 0,5 mol L^{-1}. Para o preparo da solução de concentração de 0,1 mol L^{-1} foi feito uma diluição da solução preparada anteriormente de 0,5 mol L^{-1} para um balão volumétrico de 1000,0 mL. Esta solução foi utilizada como eletrólito suporte.

1.2- Preparo da solução estoque de Paracetamol 200 mg L^{-1}

Foram pesados 0,01g de paracetamol (padrão) em transferido para um balão volumétrico de 50,0 mL e o volume completado com solução de ácido sulfúrico 0,1 mol L^{-1}. A partir da diluição desta solução foram preparadas as soluções de menores concentrações, que foram injetadas na célula BIA. Vale ressaltar que estas diluições também foram realizadas com solução de ácido sulfúrico 0,1 mol L^{-1}.

1.3- Preparo das Amostras contendo Paracetamol

Foi pesado 0,0421 g de cada amostra em uma balança analítica e transferindo para os respectivos balões volumétricos de 50 mL. Posteriormente os balões foram preenchidos com água destilada até o menisco. Após esse processo foi transferido 0,03 mL da solução que continha nos balões volumétricos preparados anteriormente, para um frasco Eppendorf® de 1,5 mL que foi completado com solução de ácido sulfúrico 0,1 mol L^{-1}. Foram utilizadas três amostras comerciais na forma de comprimido, sendo uma contendo apenas paracetamol (A3) e duas contendo paracetamol e cafeína (A1 e A4).

Além disto, uma amostra manipulada contendo paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína foi analisada (A2).

Para o preparo das amostras na forma de solução oral, foi retirado uma alíquota de 0,025 mL da amostra transferido para um balão volumétrico de 10 mL completado seu menisco com água destilada. Após esse procedimento foi tirado uma alíquota de 0,03 mL transferido para um para um eppendorf de 1,5 mL que foi completado com solução de ácido sulfúrico 0,1 mol L^{-1}.

2- Medidas Eletroquímicas

2.1. Equipamentos e eletrodos

Para a realização das medidas eletroquímicas foi utilizado um mini potenciostato Emstat II (Palmsens Instruments®) interfaceado a um computador contendo o software (PSLite 1.8) [9].

Como eletrodo de referência foi utilizado um eletrodo de Ag/AgCl/KClsat. construído em laboratório, através da eletrodeposição AgCl sobre um fio de Ag[10]. Nesta construção, um potencial de +0,8 V foi aplicado a um fio de prata mergulhado em uma solução contendo HCl 0,1 mol L^{-1}. Posteriormente este fio foi fixado em uma ponteira de micropipeta de 0,1 mL cuja sua extremidade inferior foi preenchida com um polímero condutor. Para finalizar, o volume interno da ponteira foi preenchido com uma solução de KCl saturada[11]. Como eletrodo auxiliar foi utilizado um fio de platina.

Como eletrodo de trabalho foi utilizado uma placa de diamante dopado com boro (DDB) que foram adquiridas da empresa Adamant Technologies As (La Chaux-de-Fonds, Suiça). Segundo especificação do fabricante, esta placa possui uma base de silício cristalino de 1 mm de espessura (0,7 x 0,7 cm) coberta com uma camada de DDB de 1,2 µm (8000 ppm de dopagem com boro).

2.2.- Sistema BIA

A célula BIA apresenta o corpo e tampa de polipropileno, o que permite a realização de medidas eletroquímicas em meio aquoso e orgânico. O volume de trabalho nesta célula é aproximadamente 100 mL. A tampa contém três orifícios: um deles central, para a inserção da ponteira da micropipeta eletrônica, e os outros dois (laterais) para o posicionamento dos eletrodos de referência e auxiliar. Na base existe um orifício exatamente no centro para o encaixe do eletrodo de trabalho, além de um anel "o-ring" na parte superior da placa, para evitar o vazamento de solução e para definir a área de contato entre o eletrodo de DDB e a solução do eletrólito. A micropipeta eletrônica (Eppendorf®Stream) empregada no sistema BIA na injeção das amostras oferece dez velocidades de sucção e injeção de solução. No trabalho foi utilizada uma ponteira que permite a injeção de volumes de 10 a 1000 µL. A distância entre a extremidade da ponteira e a placa de DDB foi mantida em aproximadamente 2 mm. Os componentes básicos desta célula são mostrados na Figura 1.

Fonte: Próprio autor.

Figura 1. Imagem da célula eletroquímica BIA utilizada no trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a obtenção das melhores respostas do sistema BIA é necessário otimizar as condições do sistema BIA com detecção amperométrica. Primeiramente, foi realizada a otimização do potencial aplicado no eletrodo de DDB para a detecção de paracetamol. Para isto, um potencial constante foi aplicado sob DDB enquanto soluções de PA 50 µmol L^{-1} eram injetadas em triplicata no sistema BIA. Neste caso, foram avaliados os seguintes potenciais (0,0 V, 0,2 V, 0,4 V, 0,5 V, 0,6 V, 0,7 V, 0,8 V, 0,9 V, 1,0 V, 1,1 V, 1,2 V e 1,3 V). A Figura 2 apresenta as correntes de pico médias das injeções em triplicata para cada potencial avaliado.

Conforme apresentado (Figura 2), o PA é oxidado em potenciais superiores a 0,7 V, sendo que as máximas correntes são observadas em potenciais superiores a 1,0 V. No entanto, se fossem utilizados potenciais superiores poderia haver a interferência de outros analitos presentes em algumas formulações farmacêuticas analisadas, tais como ácido acetilsalicílico e cafeína (resultados não apresentados). Logo, os experimentos posteriores foram realizados aplicando-se um potencial de +1,0 V no eletrodo de trabalho.

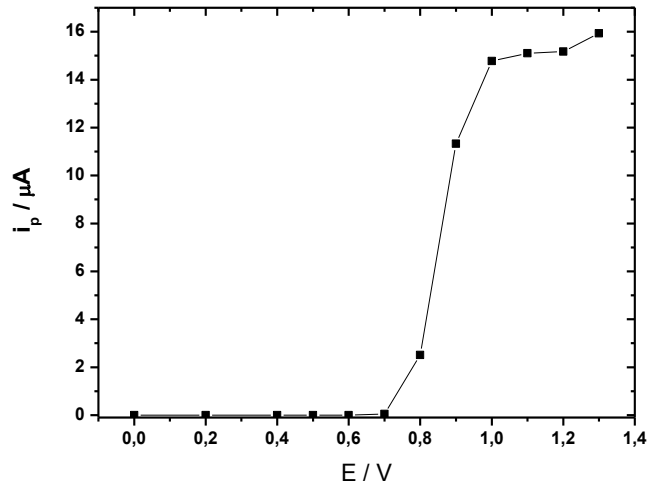

Figura 2. Correntes de pico médias obtidas após injeções em triplicata de soluções de PA 50 µmol L^{-1} no sistema BIA em distintos potenciais aplicados no eletrodo de DDB. Volume injetado de 50 µL. Velocidade de injeção de 134 µL s^{-1}.

Uma vez definido o potencial aplicado no eletrodo de trabalho, posteriormente foi verificado o volume da solução de PA a ser injetado na célula BIA. Para isto, volumes de 10 a 250 µL foram injetados em triplicata para cada volume na célula BIA. Na Figura 3 são apresentadas as correntes médias e as respectivas barras de desvio padrão (DP). Conforme apresentado, quando são injetados baixos volumes de solução de PA (10 e 20 µL), as correntes de oxidação obtidas são baixas. Além disto, a repetibilidade não foi satisfatória (maior DP). Neste sentido, a maior corrente de pico e melhor repetibilidade foi obtida quando foi injetado um volume de 250 µL. No entanto, altos volumes de injeção podem contaminar o eletrodo de trabalho mais rapidamente, bem como o eletrólito suporte. Logo, foi escolhido um volume de injeção de 100 µL, visto ser uma condição na qual acorrente é relativamente alta, além da contaminação (passivação) do eletrodo de DDB não ser muito alta.

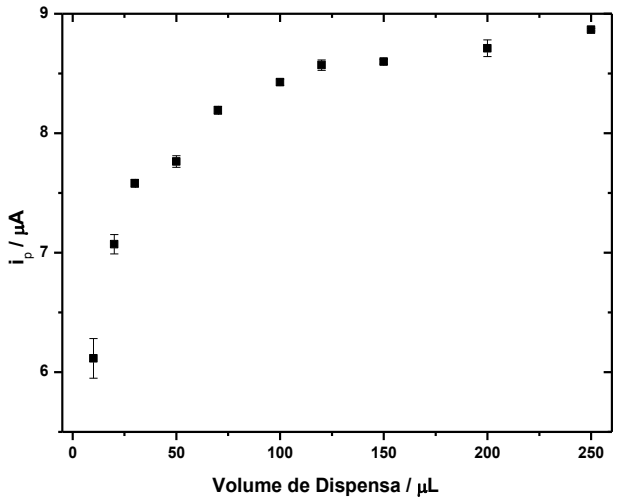

Figura 3. Correntes de pico médias (± DP) obtidas após injeções em triplicata de soluções de PA no sistema BIA em distintos volumes de injeção de solução de PA 50 µmol L^{-1}. Velocidade de injeção de 134 µL s^{-1}. Potencial de 1,0 V.

O próximo passo foi otimizar a velocidade de injeção da pipeta. A pipeta eletrônica utilizada para a injeção das soluções na célula BIA (micropipeta eletrônica Eppendorf® Stream) oferece 10 velocidades de dispensa diferentes (24 a 259 µL s^{-1}, medida experimentalmente). Neste caso, uma solução de PA 50 µmol L^{-1} foi injetada em triplicata para cada velocidade de dispensa da pipeta. As correntes médias (e respectivas barras de DP) são apresentadas na Figura 4. Conforme observado, quanto maior a velocidade de injeção, maiores as correntes de pico. No entanto, na velocidade mais alta (250 µL s^{-1}), a precisão foi reduzida (maior DP). Logo, foi escolhida a velocidade de injeção de 200 µL s^{-1}, pois apresentou uma alta corrente de pico e maior precisão (menor DP).

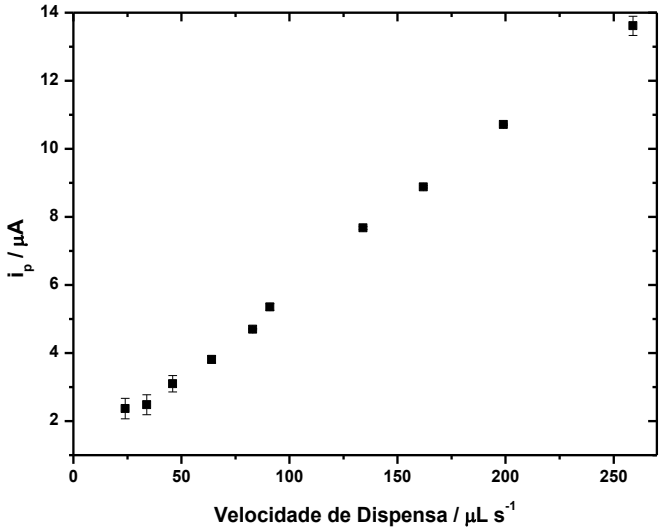

Figura 4. Correntes de pico médias (± DP) obtidas após injeções em triplicata de soluções de PA 50 µmol L^{-1} no sistema BIA em distintas velocidades de injeção da micropipeta. Volume injetado de 100 µL e Potencial de 1,0 V.

O último parâmetro a ser investigado foi a presença de agitação mecânica na célula BIA. Para isto, dez injeções de solução de PA 50 µmol L^{-1} foram realizadas na ausência de agitação (1ª - 10ª injeção), dez injeções foram realizadas na presença de agitação mecânica alimentada por um cabo USB ligado ao notebook (E ≈5 V) (11ª a 20ª injeção) e outras dez injeções com agitação alimentada por uma bateria de 9 V (21ª injeção a 30ª injeção). Os resultados deste estudo são apresentados na Figura 5. Conforme apresentado, o agitador mecânico promove uma diminuição do tempo de análise, devido à diminuição da largura do pico. Este fenômeno ocorre, pois o analito é retirado mais rapidamente da superfície do eletrodo, devido à convecção promovida pela agitação[7]. As frequências analíticas estimadas na ausência de agitação, agitação alimentada por cabo USB e bateria de 9 V foram 87, 176 e 194 injeções por hora, respectivamente. No entanto, para agitações muito intensas (bateria de 9V), os sinais se tornaram muito ruidosos.Logo,

nos experimentos posteriores foi utilizada a agitação alimentada por cabo USB do notebook.

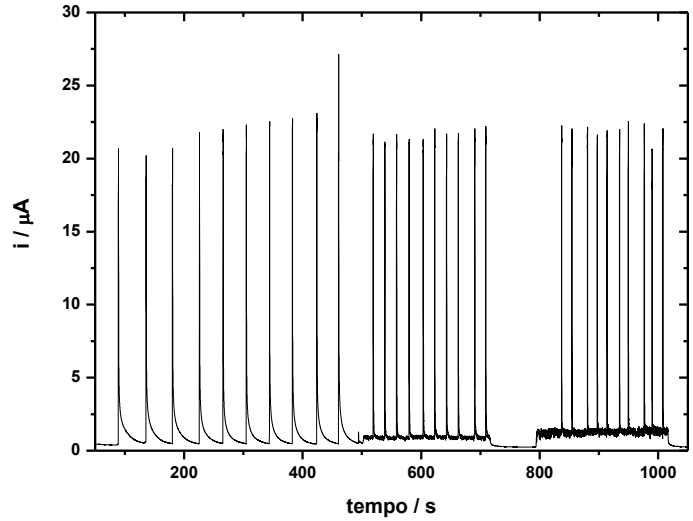

Figura 5. Amperograma obtido para injeções da solução de PA 50 µmol L^{-1} no sistema BIA na ausência de agitação (1ª a 10ª injeção), na presença de agitação mecânica alimentada por cabo USB conectado ao computador (E ≈ 5 V) (11ª a 20ª injeção) e por bateria de 9 V (21ª a 30ª injeção). Volume injetado de 100 µL; Velocidade de injeção de 200 µL s^{-1}.

Para a determinação de PA em formulações farmacêuticas foram utilizadas as condições otimizadas: potencial aplicado de 1,0 V sob o eletrodo de DDB, volume de injeção das soluções de PA no sistema BIA de 100 µL, velocidade de injeção de 200 µL s^{-1} e na presença de agitador mecânico alimentado por USB conectado ao notebook (E ≈5 V).

Para calcular alguns parâmetros de confiabilidade analítica do sistema BIA com detecção amperométrica, soluções de PA com diferentes concentrações de PA (de 0,3 a 20 mg L^{-1}) foram injetadas em triplicata no sistema BIA com detecção amperométrica. O amperograma obtido é apresentado na Figura 6. Além disto, para a obtenção da repetibilidade do sistema uma solução de PA 50 µmol L^{-1} foi injetada 20 vezes em

sequência (Figura 7). A partir destes resultados, os parâmetros de confiabilidade analítica do sistema (sensibilidade, faixa linear, coeficiente de correlação, limite de detecção, limite de quantificação e repetibilidade) foram estimadas. Estes resultados são apresentados na Tabela 1.

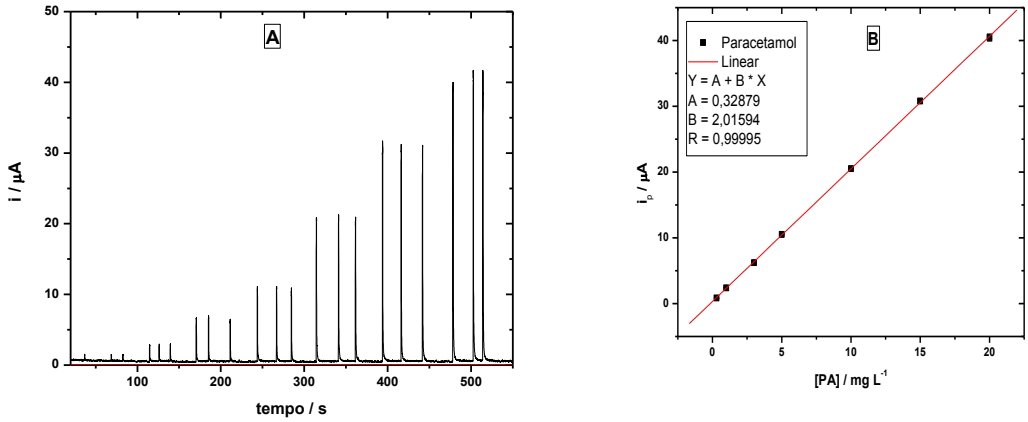

Figura 6. Amperograma obtido para injeções em triplicata de soluções de paracetamol 0,3 a 20 mg L^{-1} no sistema BIA (A) e respectiva curva de calibração obtida (B). Condições: Volume injetado de 100 µL, velocidade de injeção de 200 µL s^{-1} e Potencial de 1,0 V.

Tabela1. Alguns parâmetros de confiabilidade analítica para a detecção de paracetamol no sistema BIA com detecção amperométrica.

Faixa Linear (mg L^{-1})	Sensibilidade (□A mol^{-1} L)	Índice de correlação (R)	LD	LQ	DPR
0,3 a 20	2,0159	0,9999	0,0107	0,0358	0,9701

Vale ressaltar que os parâmetros de confiabilidade analítica (exceto o DPR) foram obtidas através do experimento da Figura 6. A faixa linear é a faixa de concentração na qual a resposta do sistema, neste caso corrente, tem uma relação linear com o analito

(PA). Já a sensibilidade é a inclinação da reta obtida pela curva de calibração (Figura 6). Este valor de inclinação ("slope") é fornecido pelo software gráfico utilizado (Origin 7.0). O limite de detecção (LD) refere-se à concentração mínima do analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada. O limite de Quantificação (LQ) representa a determinação do valor limite que define o quanto de uma amostra pode ser detectada e quantificada com elevada precisão estatística. O LD e LQ podem ser calculados através das equações abaixo:

$$LD = 3\ X\ S_b/a \qquad LQ = 10\ X\ S_b/a$$

Nos quais:

S_b = desvio padrão do branco (20 correntes obtidas da linha base)

a = coeficiente angular

A fim de avaliar o método proposto (BIA com detecção amperométrica) foram analisadas cinco amostras comerciais contendo paracetamol. Dentre estas foram utilizadas formulações na forma de comprimidos e na forma de solução oral, bem como contendo outros princípios ativos. Conforme apresentado na Figura 8, foram injetados padrões de paracetamol nas concentrações de 0,3 a 20 mg L^{-1} e em seguida cinco amostras comerciais.

Para a comparação dos métodos, as dosagens destas mesmas amostras foram analisadas de acordo com o método recomendado pela farmacopeia brasileira (detecção espectrofotométrica na região do ultravioleta). Vale ressaltar que a farmacopeia indica que no controle dos medicamentos contendo PA, o resultado analítico obtido pode ter uma dosagem de 95 à 105% em relação ao valor rotulado, para os medicamentos na forma de comprimidos. No caso da solução oral, a tolerância varia no intervalo de 90 a 110%.

Os resultados obtidos para o doseamento de PA nos medicamentos pela metodologia proposta e pela recomendada pela farmacopeia estão apresentados na Tabela 2. Conforme observado para as amostras de comprimidos, os valores obtidos pelos

métodos, proposto e de referência foram menores do que os valores rotulados. Além disto, os valores encontrados não estão dentro do intervalo permitido pela farmacopeia (90 a 110 % do valor rotulado). No entanto, o resultado obtido para a solução oral ficou dentro deste intervalo.

Os valores encontrados tanto pelo método BIA-AMP quanto pelo método proposto pela farmacopeia brasileira UV-VIS foram parecidos, mas distantes dos valores rotulados nos medicamentos em comprimidos. Tendo uma diferença grande na Amostra 2 pelo fato que nesse medicamento a dosagem de outro princípio ativo(cafeína) é relativamente alta. Em outro experimento (não apresentado), foi observado que a cafeína apresenta absorção na mesma região do paracetamol assim contribuindo para um valor alto no valor de paracetamol no medicamento. Uma maneira de eliminar esta interferência seria validando o método BIA-AMP com o outro método recomendado pela farmacopeia, na qual emprega um procedimento baseado em um sistema por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção espectrofotométrica. No entanto, esta análise não foi realizada, pois a FACET/UFGD ainda não dispõe de um cromatógrafo líquido.

Diferente do que ocorre no sistema BIA-AMP de outro princípio ativo não tendo uma interferência no sinal do paracetamol, assim não tendo uma contribuição no valor de paracetamol na Amostra 2. Logo, o valor alto na Amostra 2 não ocorre interferência entre os outros princípios ativos que contem nos fármacos.

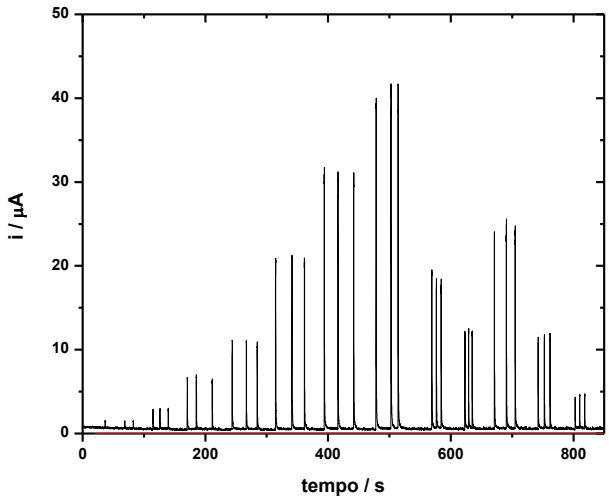

Figura 8. Amperograma obtido para injeções em triplicata de soluções de paracetamol 0,3 a 20 mg L^{-1} com Amostra 1 a 5 no sistema BIA com detecção amperométrica. Volume injetado de 100 µL, velocidade de injeção de 200 µL s^{-1} e Potencial de 1,0 V.

Tabela2. Dosagens rotuladas em cinco amostras contendo paracetamol e dosagens obtidas pelo método proposto (BIA) e pelo método da farmacopeia (UV-VIS).

Amostras de PA	Dosagem rotulada de PA	Dosagem de PA por BIA-AMP	Dosagem de PA por UV-VIS
A1*[a]	500 mg	370,4 mg	378,5 mg
A2*[a]	150 mg	181,8 mg	225,9 mg
A3*	750 mg	578,1 mg	578 mg
A4*[a]	500 mg	431,4 mg	442,1 mg
A5**	200 mg/mL	180 mg/mL	200,4 mg/mL

**Formulações na forma de comprimido.*
*** Formulação na forma de solução oral.*
[a]Formulações contendo outros princípios ativos. (A1 e A4 com PA e CA); (A3 com PA); (A2 com PA, AAS e CA).

CONCLUSÕES

Foi demonstrado neste trabalho que o método proposto (BIA-AMP) foi adequado para a determinação seletiva de PA em formulações farmacêuticas que contenham PA e outros princípios ativos que oxidem em potenciais superiores a + 1,0 V, como o ácido acetilsalicílico e cafeína. O sistema apresentou sensibilidade e precisão adequada, bem como elevada frequência analítica. Além disso, o sistema BIA é portátil, robusto e bastante estável. Os resultados obtidos pelo método proposto são similares aos obtidos pela farmacopeia brasileira (UV-VIS). Entretanto, para ambos os métodos os valores obtidos ficaram abaixo dos valores rotulados para as formulações em comprimido.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal da Grande Dourados pelo espaço físico e bolsa concedida para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

[1] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **O QUE DEVEMOS SABER SOBRE MEDICAMENTOS.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/92aa8c00474586ea9089d43fbc4c6735/Cartilha+BAIXA+revisão+24_08.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 10 jan. 2014.

[2]Disponível em: <http://www.abradilan.com.br/noticias_detalhe.asp?noticia=2586>. Acesso em 06 fev. 2014.

[3] Hodgman, M. J.,Garrard, A. R., Critical Care Clinics, 28, 499.

[4] http://www.consultaremedios.com.br, acessado em 09/05/13.

[5] Farmacopeia brasileira, ANVISA, Brasília 2010.

[6] Santos, W.T.P., Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia 2009, p. 126.

[7] Wang, J., Taha, Z., Analytical Chemistry 1991, 63, 1053-1056.

[8] Quintino, M. S. M., Angnes, L., Electroanalysis 2004, 16, 513-523.

[9] http://www.labsolutions.com.br/produtos/emstat, acessado em 07/05/13.

[10] Pedrotti, J. J., Angnes, L., Gutz, I. G. R., Electroanalysis 1996, 8, 673.

[11] MIRANDA, Joyce Aparecida Tavares de. **Determinação Simultânea de aspirina e ácido ascórbico em medicamentos usando análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica.** Disponível em: <http://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/816/1/DeterminacaoSimultaneaAspirina.pdf>. Acesso em: 01 jan. 2014.