



**CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - COORDENAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR**

Estágio Supervisionado - Relatório de Trabalho Técnico
Instituição de Realização do Estágio: Fundação Ezequiel Dias
Setor: DI/DCQ/Serviço de Controle Físico-Químico

**CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS:
PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS ANALISADOS NA
FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS (FUNED)**

Supervisor: Rangel Caio Quinino Dutra

Aluno: Luciano Torres Barbosa

Belo Horizonte

Agosto a Novembro de 2023



**CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - COORDENAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR**

Estágio Supervisionado - Relatório de Trabalho Técnico
Instituição de Realização do Estágio: Fundação Ezequiel Dias
Setor: DI/DCQ/Serviço de Controle Físico-Químico

**CONTROLE DE QUALIDADE DE MÊDICAMENTOS:
PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS ANALISADOS NA
FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS (FUNED)**

Prof.ª Esther M. F. Lucas
Depto. de Quim.
CEFET-MG

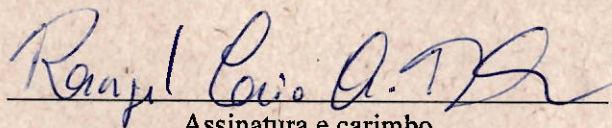
Professora Dra. Esther Maria Ferreira Lucas
Orientadora - CEFET-MG

Luciano Torres Barbosa
Estagiário - CEFET-MG

Belo Horizonte, 22 de novembro de 2023.

PARECER E APROVAÇÃO DO RELATÓRIO PELO SUPERVISOR

Eu, **RANGEL CAIO QUININO DUTRA**, como supervisor do estágio obrigatório, estou ciente deste relatório de estágio supervisionado, redigido pelo estagiário **LUCIANO TORRES BARBOSA**, e concordo com as informações descritas, confirmo a sua veracidade e aprovo o mesmo.



Assinatura e carimbo
Rangel Caio Quinino Dutra
Químico - CRQ 02102213 - 2ª Região
MASP 1373945-3
Serviço de Controle Físico Químico

Belo Horizonte, 14 de Novembro de 2023.

Lista de Siglas e Abreviaturas

ABPST - Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida

DCQ - Divisão de Controle de Qualidade

DI - Diretoria Industrial

DMF - Dimetilformamida

FTIR - Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
(*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*)

Funed - Fundação Ezequiel Dias

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High Performance Liquid Chromatography*)

KF - Karl Fischer

KFC - Karl Fischer Coulométrico

KFV - Karl Fischer Volumétrico

SCFQ - Serviço de Controle Físico-Químico

TOC - Análise de Carbono Total Orgânico (*Total Organic Carbon Analysis*)

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	2
3. Revisão Bibliográfica.....	2
3.1. Talidomida.....	2
3.2. Titulação de Karl Fischer.....	4
3.2.1. Princípio.....	4
3.2.2. Karl Fischer Volumétrico (KFV) e Coulométrico (KFC).....	5
3.2.3. Titulador Automático.....	5
4. Metodologia.....	8
5. Resultados.....	9
6. Conclusão.....	14
7. Referências Bibliográficas.....	15

1. Introdução

A Fundação Ezequiel Dias (Funed) é uma instituição brasileira de grande importância no campo da saúde pública e pesquisa científica. Fundada em 1907, em Belo Horizonte, Minas Gerais, a instituição tem uma longa e respeitável história no Brasil. Seu nome é uma homenagem ao Dr. Ezequiel Caetano Dias, renomado cientista e médico que desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento da medicina tropical e na pesquisa de doenças infecciosas no Brasil. Além disso, a instituição é notável por sua contribuição à saúde pública, incluindo o desafio enfrentado na década de 1960 com o caso da talidomida, um medicamento que causou deformidades em recém-nascidos, levando ao desenvolvimento de critérios mais rigorosos no controle do medicamento no país (FUNED, 2023).

A principal missão da Funed é a promoção da saúde pública e o avanço da pesquisa científica na área de doenças infecciosas e parasitárias. A entidade desempenha um papel crucial na produção de medicamentos e vacinas, bem como na pesquisa e desenvolvimento de métodos de diagnóstico para uma variedade de doenças que afetam a população brasileira, incluindo malária, dengue, hanseníase e tuberculose, além da doença de Chagas e leishmaniose visceral e canina (FUNED, 2023).

Ademais, a fundação desempenha um papel fundamental na formação de profissionais e na disseminação de informações sobre saúde pública, contribuindo para a melhoria das condições de vida da população e a redução da incidência de doenças infecciosas (FUNED, 2023).

O laboratório do Serviço de Controle Físico Químico (SCFQ), localizado na Divisão de Controle de Qualidade (DCQ), possui 5 áreas separadas com controle de temperatura, cada uma com equipamentos analíticos específicos (FTIR, HPLC, TOC, balança, capela com exaustão, ultrassom, dentre outros), permitindo assim que cada tipo de análise seja trabalhada em um ambiente separado. O laboratório realiza análises principalmente de água e soluções para soros e de medicamentos, tanto na matéria-prima quanto no produto final. Trabalham atualmente 17 profissionais efetivados, entre eles graduados e mestres em Química e Farmácia, além de técnicos em Química, e 3 estagiários, dois de Química Tecnológica e um de Farmácia.

Uma vez explicitado tais pontos, a oportunidade de estagiar na Funed deve ser vista como uma oportunidade altamente valiosa e enriquecedora para qualquer estudante de Química Tecnológica, tendo em vista que a fundação desempenha um papel essencial para a população brasileira.

2. Objetivos

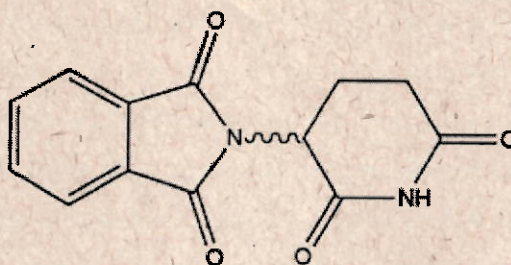
Promover e auxiliar na pesquisa de um solvente alternativo ao metanol para determinação de teor de umidade na talidomida através da titulação de Karl Fischer Volumétrico.

3. Revisão Bibliográfica

3.1. Talidomida

A talidomida (**Figura 01**) é um composto químico desenvolvido na Alemanha na década de 1950 para ser utilizado como sedativo e hipnótico, porém foi amplamente comercializada e prescrita para tratar náuseas e vômitos, principalmente em mulheres grávidas. No entanto, seu uso levou a um dos maiores desastres médicos da história, com um grande número de recém-nascidos sofrendo de graves deformidades congênitas (ABPST, 2021). Atualmente, a talidomida é utilizada no tratamento de Hanseníase, lúpus e úlceras aftosas em pacientes portadores de HIV-Aids. Apenas pessoas adultas podem fazer uso do medicamento, seguindo orientações médicas e regras de controle de uso: o resultado do teste de sangue para β -HCG ou urinário deve ser negativo e a pessoa deve concordar com o uso de dois métodos contraceptivos, um de barreira e outro hormonal (FUNED, 2023).

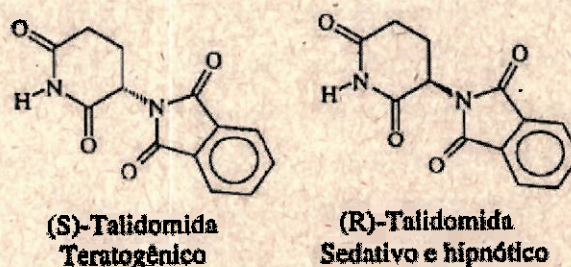
Figura 01. Estrutura química da talidomida



Fonte: ABPST, 2021.

A talidomida é um composto quiral, apresentando seus enantiômeros (Figura 02) com atividades farmacológicas distintas. Enquanto um enantiômero exibe os efeitos terapêuticos desejados do medicamento, o outro enantiômero é responsável pelos efeitos teratogênicos associados à droga (BARBOSA, 2018). As propriedades teratogênicas foram um dos aspectos mais estudados do composto. A administração do enantiômero (S) durante o primeiro trimestre da gravidez levou ao desenvolvimento de sérias deformidades congênitas nos membros dos fetos, como a focomelia, na qual os membros superiores ou inferiores eram gravemente afetados (ABPST, 2021). Não é possível administrar apenas o isômero (R), pois tanto na produção quanto no corpo vivo, as formas da talidomida sofrem interconversão, impossibilitando assim a sua separação (BORGES;FRÖEHLICH, 2003).

Figura 02. Par de enantiômeros da talidomida



Fonte: BARBOSA, 2018.

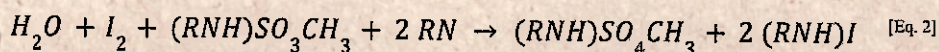
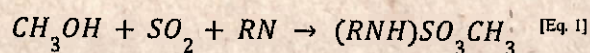
As análises de controle de qualidade de medicamentos atuam no sentido de identificar desvios de processo, determinar as mudanças que devem ser implementadas e possivelmente interromper a fabricação de um lote devido à identificação de falhas da produção. Os principais parâmetros monitorados são a dose, pureza e o perfil de dissolução e desintegração (FUNED, 2023). Um dos parâmetros a ser analisado em uma amostra de talidomida é o teor de água, pois a sua presença em alto ou baixo nível influencia diretamente na qualidade e estabilidade do medicamento. A aderência da água no produto final pode alterar a sua reatividade, gerando uma degradação indireta (MIRCO;ROCHA, 2013). Dentre os métodos de determinação de teor de umidade em medicamentos, destaca-se o método de Karl Fischer (KF), um método rápido e específico para tal determinação.

3.2. Titulação de Karl Fischer

3.2.1. Princípio

Desenvolvida pelo químico alemão de mesmo nome na década de 1930, a titulação de KF é uma técnica analítica utilizada na determinação de teor de água em amostras líquidas e sólidas. A técnica rapidamente se tornou um padrão de referência para análise de umidade devido à sua alta sensibilidade e especificidade (BRUTTEL;SCHLINK, 2006).

A titulação é baseada na reação entre a água presente na amostra e os reagentes de KF, que normalmente consiste em iodo (I_2), dióxido de enxofre (SO_2) e uma cadeia carbônica R de base nitrogenada N, como a piridina (RN). Utilizando o metanol (CH_3OH) como solvente, ocorrem as reações químicas descritas nas Equações 1 e 2 (BRUTTEL;SCHLINK, 2006).



A utilização do metanol faz com que a estequiometria entre a água e o iodo seja de 1:1, permitindo assim uma quantificação mais precisa do teor de umidade da amostra, através da quantificação do iodo consumido. O reagente de KF possui uma relação de volume diretamente proporcional à quantidade de água, sendo em média de 5 mg de água para cada mL de reagente. É necessária uma padronização do reagente antes de se proceder uma análise (BRUTTEL;SCHLINK, 2006).

O ponto final da titulação é determinado de forma eletrométrica, utilizando um eletrodo indicador duplo pino de platina. Utilizando o indicador biamperométrico, uma tensão constante de 500 mV é aplicada aos eletrodos e a corrente final é medida. Na presença de água na solução, nenhum iodo livre é detectado. Quando toda a água é consumida, a corrente aumenta e o ponto final é detectado. Utilizando o indicador bivoltamétrico, uma corrente é aplicada nos eletrodos e a tensão necessária para manter essa corrente é medida. Por exemplo, ao se aplicar uma corrente de 50 μA , com o excesso de água, a tensão medida é de aproximadamente 680 mV. Durante a titulação, a tensão diminui, e com o excesso de iodo, é de aproximadamente 100 mV. Em ambos os casos, há uma excedente de iodo ao final da titulação, o que pode gerar um erro. Porém,

ao se realizar o condicionamento do equipamento, esse erro é minimizado (BRUTTEL;SCHLINK, 2006).

Há dois tipos de titulação de KF: o volumétrico e o coulométrico. Em ambos, o reagente de KF deve ser adicionado de forma precisa, exata, reproduzível e com a maior resolução possível, o vaso de reação deve estar o mais impermeável possível, minimizando a entrada de umidade atmosférica, e a água aderida nas paredes do vaso deve ser coletada pelo solvente através de uma agitação (BRUTTEL;SCHLINK, 2006).

3.2.2. Karl Fischer Volumétrico (KFV) e Coulométrico (KFC)

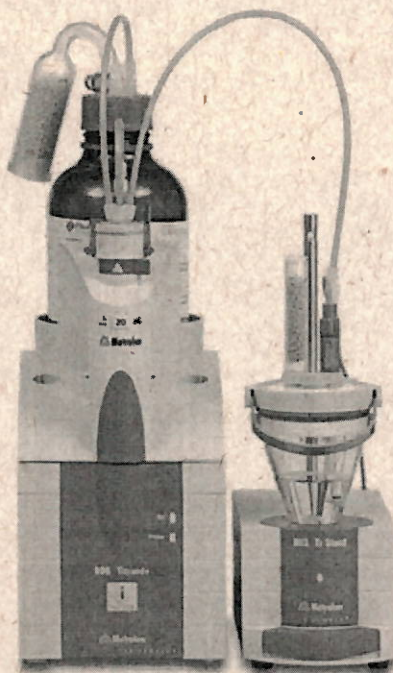
No KFV, a solução de KF é adicionada à amostra diluída em metanol, através de uma bureta. A partir do volume utilizado na titulação, calcula-se a quantidade de água presente na amostra. Já no KFC, o iodo é gerado eletroquimicamente dentro do vaso de reação de acordo com a condutividade da solução, permitindo assim um menor erro na dosagem. Por ser mais preciso e sensível, o KFC é mais utilizado para amostras com teor de água entre 1% e 0,001%, enquanto o KFV é para amostras entre 100% e 1% (BRUTTEL;SCHLINK, 2006).

3.2.3. Titulador Automático

Para uma melhor precisão na emissão dos resultados analíticos de uma titulação de KF, utiliza-se um titulador automático. O equipamento para o KFV (**Imagem 01, página 6**) consiste em:

- uma bureta automatizada controlada por um pistão de alta precisão;
- uma unidade de dosagem ou unidade intercambiável, podendo variar com o modelo do titulador;
- um eletrodo indicador, podendo ser bivoltagemétrico ou biamperométrico;
- um agitador magnético controlado via *software*;
- um computador com o *software* adequado para controlar os parâmetros da titulação, assim como para determinar o método a ser utilizado, registrar, processar e armazenar os dados e exportar relatórios.

Imagem 01. Titulador automático Metrohm 906 Titrande



Fonte: METROHM, 2022.

Já o equipamento para o KFC (**Imagem 02, página 7**) consiste em:

- um eletrodo gerador de iodo, podendo ser chamado de “bureta eletrônica”;
- um eletrodo indicador, podendo ser voltamétrico ou amperométrico;
- um agitador magnético controlado via *software*;
- um computador com o *software* adequado para controlar os parâmetros da titulação, assim como para determinar o método a ser utilizado, registrar, processar e armazenar os dados e exportar relatórios.

Imagem 02. Titulador automático Metrohm 831 KF Coulometer



Fonte: METROHM, 2003.

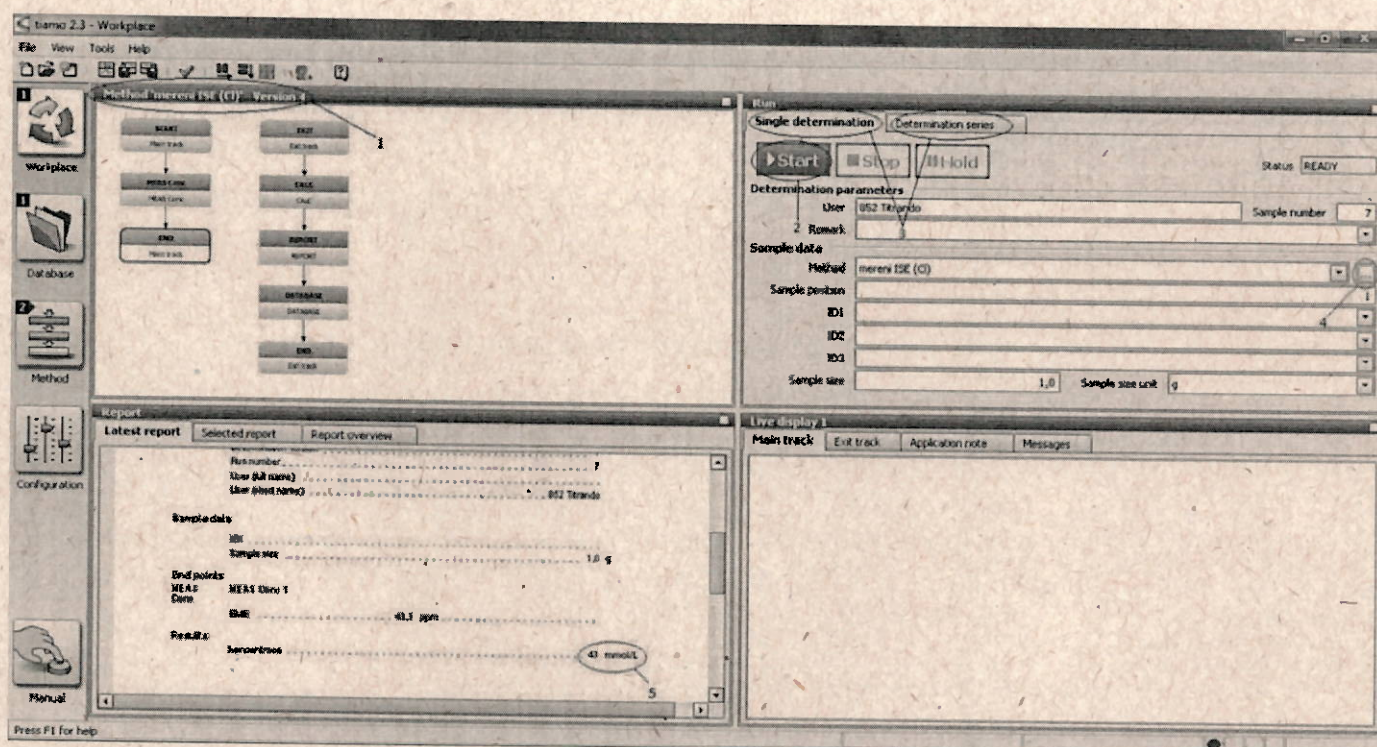
Atualmente, o SCFQ da Funed possui ambos os equipamentos fora de uso. O KFC, por ser um instrumento mais sensível à água, deve ter seus reagentes trocados com uma frequência relativamente alta, pois, com o equipamento parado, a taxa com que a umidade atmosférica entra no vaso de reação faz com que os reagentes sejam consumidos, impossibilitando a realização da análise sem a troca dos mesmos. O SCFQ não possui demanda de determinação de água o suficiente para justificar o uso e a manutenção do KFC, logo, busca-se validar as análises necessárias através do KFV, um método mais simples com mais fácil manutenção.

O teor de água presente em uma amostra de talidomida matéria-prima é em torno de 0,5%. Normalmente, realiza-se a determinação do seu teor através do KFC, porém, como explicitado anteriormente, não seria viável a Funed manter o equipamento em funcionamento. O trabalho realizado possibilita a utilização do KFV, através do desenvolvimento de metodologia, para efetuar a determinação do teor de umidade.

4. Metodologia

Inicialmente, realizou-se a montagem do equipamento de KfV, uma vez que estava desmontado, fora de uso e armazenado. O equipamento utilizado é o 904 Titrando da Metrohm, modelo similar ao 906 (Imagem 01, página 6). Uma vez conectado ao computador, utilizou-se o *software* tiamo 2.3 (Imagem 03) da Metrohm, dedicado para tituladores automáticos.

Imagem 03. Interface do *software* tiamo 2.3. (1) Nome do método utilizado. (2) Botão para iniciar a titulação. (3) Seleção para titulação de uma ou mais amostras. (4) Seleção de método. (5) Resultado da titulação em um modelo de relatório.



Fonte: Rede Parceira de Centros de Pesquisa Bionanotecnológica de Excelência, [s.d.].

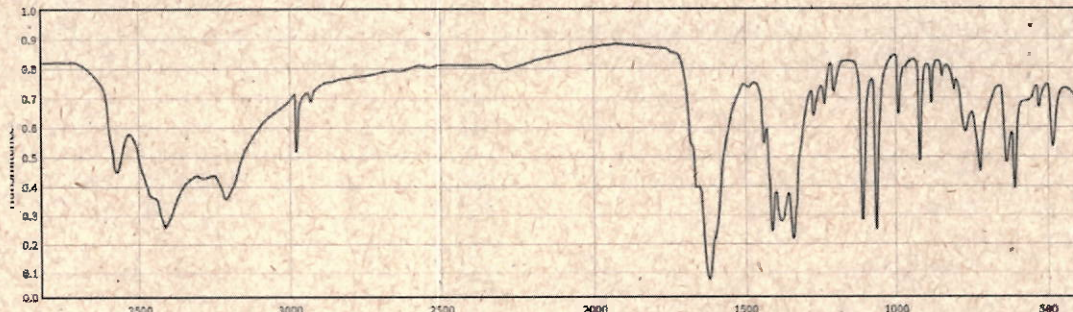
Após alguns ajustes, como cabearmentos, troca de peneira molecular e vedação do vaso de reação, o titulador se tornou operacional. Uma vez no *software*, foi possível realizar alterações nos métodos já existentes, ajustando o 904 para a titulação de KF. Para padronizar a titulação, utilizou-se como amostra a água ultrapura, procedendo com os testes e ajustando os parâmetros do método até que se obtivesse um fator próximo de 5 mg H₂O/mL KF, sendo realizadas 34 replicatas. Uma vez obtido esse fator,

padronizou-se a titulação com tartarato de sódio dihidratado, um reagente utilizado na validação e qualificação de tituladores de KF por possuir um teor de água específico de $(15,66 \pm 0,05)\%$.

5. Resultados

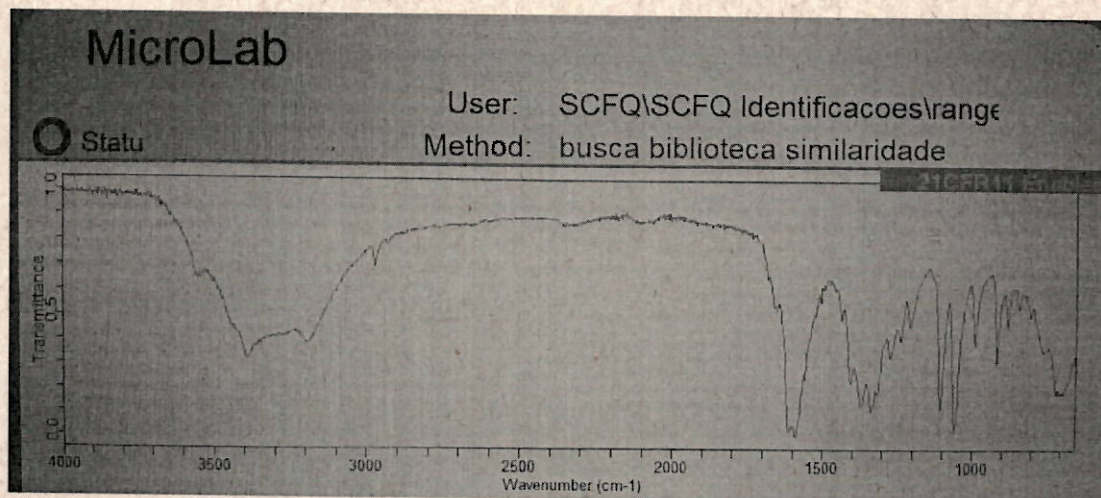
Foram realizadas uma série de experimentos utilizando ambos os equipamentos com o intuito de confirmar os resultados obtidos na determinação de teor de água em talidomida através do KFV. O teor determinado utilizando o tartarato de sódio foi em média 0,6%, levantando uma suspeita de que o tartarato utilizado na padronização não estava de acordo com o indicado no rótulo. Realizou-se um teste qualitativo por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), comparando com um espectro obtido na literatura (**Imagem 04**), atestando que não era a mesma substância. A partir desta conclusão, uma amostra de tartarato de sódio dihidratado vencido de outra marca foi utilizada para verificação, comparando com a literatura tanto no teor de umidade (valores próximos de 15,66%) quanto no espectro de FTIR (**Imagem 05, página 10**).

Imagem 04. Espectro de FTIR do tartarato de sódio dihidratado da literatura



Fonte: Funed, 2023.

Imagem 05. Espectro de FTIR do tartarato de sódio dihidratado vencido



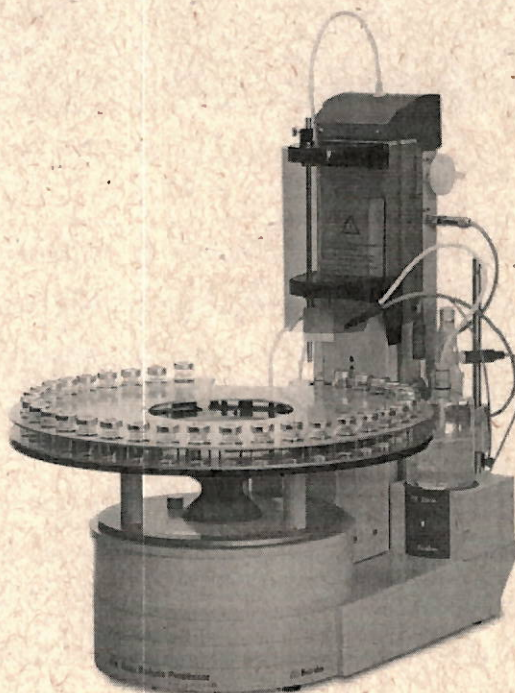
Fonte: Autoria Própria.

Após a obtenção de valores próximos do desejado para o teor do tartarato, procedeu-se com testes utilizando a talidomida matéria prima. Um dos problemas ao se realizar a determinação de talidomida é a sua baixa solubilidade em metanol, fazendo com que a análise não ocorra de forma correta e o teor sempre resulte em um falso valor baixo de água. A solução encontrada foi a substituição do metanol pela dimetilformamida grau HPLC (DMF $\geq 99,8\%$), o que poderia gerar uma diferença no fator mg H₂O/mL KF. Porém, como atestado, não gerou e o valor permaneceu próximo de 5 como encontrado utilizando o metanol.

Durante os testes, notou-se que após algumas replicatas, o resultado sofria uma grande variação e a etapa de condicionamento entre as amostragens era mais rápida, possivelmente pela quantidade de água presente na solução. Após algumas tentativas, a solução encontrada foi, após a troca do solvente, adicionar aproximadamente 100 mg de água ultrapura e, entre as replicatas, adicionar aproximadamente 20 mg de água ultrapura, ambos procedimentos com o intuito de estabilizar a solução e acelerar a etapa de condicionamento. Devido ao problema de solubilidade da talidomida, deve-se aguardar aproximadamente 5 minutos após a adição da amostra para começar a análise, e só é possível analisar cerca de 1 g de talidomida para cada 25 mL de solvente, sendo necessária a troca completa do mesmo.

Ao analisar a talidomida, encontrou-se alguns desvios nos resultados obtidos. Logo, realizou-se a montagem do KFC. O equipamento é o 831 KF Coulometer (**Imagem 02, página 7**) acoplado ao 874 Oven Sample Processor (**Imagem 06**), um amostrador automático com forno. O aparato consiste em um carrossel para inserção do vial contendo a amostra, onde uma agulha perfura o septo e injeta gás nitrogênio. O forno realiza o aquecimento da amostra, liberando o vapor de água, que é carreado pelo nitrogênio direto para o vaso reacionário, onde ocorre a titulação.

Imagem 06. Amostrador automático com forno 874 Oven Sample Processor para tituladores automáticos da Metrohm



Fonte: METROHM, 2020.

O objetivo de se realizar a análise pelo 831 seria a precisão e a exatidão do mesmo, então o resultado obtido seria comparado com o resultado do 904 para atestar a eficiência da análise pelo KFV. Porém, ao trabalhar com o 831, foi observada novamente uma inconsistência nos valores obtidos. Por fim, decidiu-se realizar um planejamento experimental fracionado 2^7 para determinar quais parâmetros de titulação influenciam diretamente no resultado final e otimizar tais parâmetros.

Os parâmetros medidos e seus níveis altos e baixos estão descritos na Tabela 01, enquanto a matriz de contraste está descrita na Tabela 02.

Tabela 01. Parâmetros monitorados e seus níveis

Nível	Temperatura	Condições do Eletrodo	Velocidade Mínima de Geração de Iodo	Critério de Parada	Tempo de Pausa	Tempo de Extração	Correção de Desvio
Alto	225 °C	30 μ A 150 mV 120 mV	30 μ g/min	Desvio 15 μ g/min	600 s	600 s	Manual 10 μ g/min
Baixo	200 °C	10 μ A 50 mV 70 mV	15 μ g/min	Desvio Relativo 10 μ g/min	0 s	100 s	Automático

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 02. Matriz de contraste

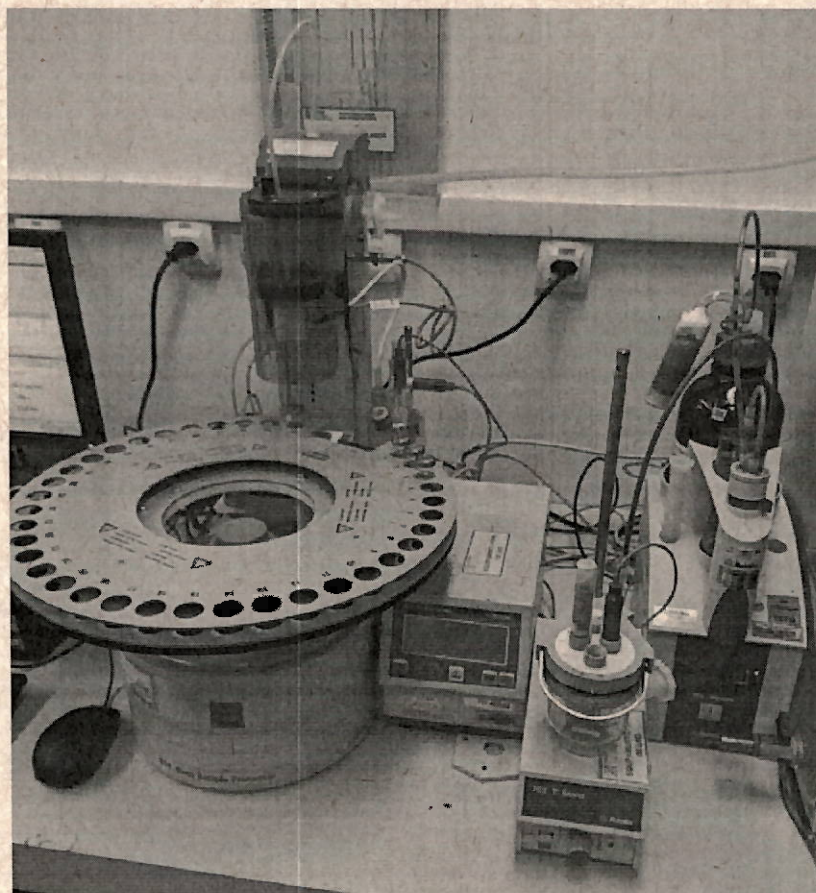
Teste	Temperatura	Condições do Eletrodo	Velocidade Mínima de Geração de Iodo	Critério de Parada	Tempo de Pausa	Tempo de Extração	Correção de Desvio
1	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	-	+	-	-	-
3	+	-	+	-	+	-	-
4	+	-	-	-	-	+	+
5	-	+	+	-	-	+	-
6	-	+	-	-	+	-	+
7	-	-	+	+	-	-	+
8	-	-	-	+	+	+	-

Fonte: Autoria Própria.

A partir dos parâmetros estabelecidos, foram construídos 8 métodos diferentes, cada um programado de acordo com a matriz de contraste, e o experimento foi realizado em duplicata, gerando um total de 16 análises. Os resultados obtidos não foram conclusivos, pois em 14 das 16 análises o equipamento apresentou um erro característico, indicando que os parâmetros de controle da titulação não foram configurados corretamente.

Os equipamentos utilizados podem ser observados na **Imagem 07**.

Imagem 07. Tituladores automáticos utilizados na Funed



Fonte: Autoria Própria.

6. Conclusão

Devido à demandas de análise do laboratório, não foi possível concluir o objetivo estabelecido até a entrega deste relatório, visto que o foco do setor precisou ser alterado. Porém, dado o tempo necessário para a realização das atividades demandadas, serão retomadas as atividades necessárias para o desenvolvimento da metodologia parcialmente definida.

Ademais, todo o caminho percorrido até o momento foi de extrema importância para o aprendizado, pois foram obtidas valiosas experiências tanto em *hardwares* quanto em *softwares* de equipamentos analíticos, assim como a experiência de participar da rotina de um laboratório organizado e funcional. A principal contribuição dada aos laboratórios do SCFQ é a operacionalização dos tituladores automáticos, equipamentos que estavam fora de uso e que podem ser utilizados não somente na titulação de KF, mas para qualquer outra titulação que necessite de um rigor maior em sua execução.

Sendo assim, é notável que as disciplinas da área de analítica, tanto a clássica (Analítica Fundamental e Quantitativa) quanto a instrumental, se destacaram na rotina laboratorial do SCFQ, uma vez que estão intrinsecamente ligadas às análises realizadas no setor.

7. Referências Bibliográficas

FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS (FUNED). Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br/>>. Acesso em: 27 out. 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PORTADORES DA SÍNDROME DA TALIDOMIDA (ABPST). **O que é Talidomida**. 2021. Disponível em: <<http://www.talidomida.org.br/o-que-e-talidomida/>>. Acesso em: 27 out. 2023.

BARBOSA, J. V. L. **Um pouco sobre a Talidomida**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, PET Química UFC, 2018. Disponível em: <<http://www.petquimica.ufc.br/um-pouco-sobre-a-talidomida/>>. Acesso em: 27 out. 2023.

BORGES, L. de G.; FRÖEHLICH, P. E. Talidomida: novas perspectivas para a utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 96-102, 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/79jhhZpWMrR8Qc7NCQd3stK/>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

MIRCO, J.; ROCHA, M. S. da. **Estudo de Estabilidade de Medicamentos**. Centro de Pós Graduação Oswaldo Cruz, 2013. 12 p. Disponível em: <https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao_07_Jessica_mirco.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2023.

BRUTTEL, P.; SCHLINK, R. **Water Determination by Karl Fischer Titration**. Suíça: Monografia - Metrohm, 2006. Disponível em: <https://www.metrohm.com/pt_br/products/8/0265/80265013.html>. Acesso em: 28 out. 2023.

METROHM. **906 Titrandos**. Manual, Metrohm, 2022. Disponível em: <<https://www.metrohm.com/content/dam/metrohm/shared/documents/manuals/89/89068003EN.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2023.

METROHM. **756/831 KF Coulometer**. Manual, Metrohm, 2003. Disponível em: <<https://www.metrohm.com/content/dam/metrohm/shared/documents/manuals/88/88311003.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2023.

REDE PARCEIRA DE CENTROS DE PESQUISA BIONANOTECNOLÓGICA DE EXCELÊNCIA. **Cl⁻ measurement using an ISE electrode**. República Tcheca: Laboratório de Metalômica e Nanotecnologia - Laboratório de Nanoeletroquímica, [s.d.]. Disponível em: <https://web2.mendelu.cz/af_239_nanotech/nanobiometalnet/ucebni-pumucky/VY_01_70_UP14.pdf>. Acesso em 31 out. 2023.

METROHM. **874 Oven Sample Processor**. Manual, Metrohm, 2020. Disponível em: <<https://www.metrohm.com/content/dam/metrohm/shared/documents/manuals/88/88748002EN.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2023.

