

PRODUÇÃO DE MATERIAL DE REFERÊNCIA CERTIFICADO DE ÓXIDO DE HÓLMIO(III) EM AMPOLAS

Debora E. F. Gonçalves^a, Ana P. D. Alvarenga^b, Paulo P. Borges^{c,*}, Juliana F. S. Gomes^b e Thiago O. Araujo^c^aDepartamento de Material de Referência, Visomes Comercial Metrológica, 04823-080 São Paulo – SP, Brasil^bDivisão de Metrologia Óptica, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, 25250-020 Duque de Caxias – RJ, Brasil^cDivisão de Metrologia Química e Térmica, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, 25250-020 Duque de Caxias – RJ, Brasil

Recebido em 11/06/2018; aceito em 30/08/2018; publicado na web em 24/09/2018

PRODUCTION OF CERTIFIED REFERENCE MATERIAL OF HOLMIUM(III) OXIDE IN AMPOULES. This work reports the development of a certified reference material (CRM) of holmium(III) oxide Ho_2O_3 in acidic solution for the wavelength scale calibration of UV-Vis spectrophotometers. A 4.0% Ho_2O_3 solution was gravimetrically prepared in 10% perchloric acid and bottled in 5.0 mL glass ampoules. Homogeneity, stability and characterization were assessed according to ISO 17034 and ISO Guide 35. The material certification was undertaken by two laboratories by using UV-Vis spectrophotometry for characterization of the 14 peaks of minimum transmittance of Ho_2O_3 , using a spectral bandwidth of 1.00 nm and a scanning speed of 30.0 nm min^{-1} . The material property values in wavelength (nm) were obtained for these 14 peaks, together with the expanded uncertainty (U) of 0.12 nm, for a coverage factor ($k = 2.00$) corresponding to a probability of approximately 95%, which took into account the standard uncertainties obtained in each study performed for the certification of the produced reference material.

Keywords: holmium(III) oxide, certified reference material, spectrophotometry, wavelength, calibration.

INTRODUÇÃO

Os materiais de referência certificados (MRCs) são ferramentas importantes para o sistema de qualidade de um laboratório na garantia da confiabilidade de resultados e da exatidão de medições químicas. Possuem uma declaração de sua incerteza associada e a rastreabilidade metrológica demonstrável a padrões nacionais ou internacionais.¹ A produção de um MRC envolve muitas etapas, pois ele deve ser planejado, desenvolvido, ter a homogeneidade e a estabilidade avaliadas, além de seu valor de propriedade determinado na etapa de caracterização e ter sua incerteza estabelecida. Dentre as diversas áreas que utilizam MRCs, destaca-se a área de óptica com a espectrofotometria no UV-Vis. Essa técnica é muito utilizada e o espectrofotômetro é um equipamento fundamental para a análise de diversos materiais. Por meio da espectrofotometria, compostos químicos podem ser identificados e quantificados por seus espectros característicos na faixa do ultravioleta (UV) ao visível (Vis). Como as absorvâncias associadas a diversos analitos podem ser alteradas em intervalos pequenos de comprimentos de onda, e a precisão e exatidão das medidas devem ser maximizadas, a calibração do espectrofotômetro é essencial. Para isto, são utilizados MRCs específicos para calibrar a escala de comprimentos de onda do equipamento como, por exemplo, a solução de óxido de hólmio(III), Ho_2O_3 .²

Apesar de não haver produção de MRCs no Brasil para a escala de comprimentos de onda, existem outros MRCs que podem ser utilizados na calibração e checagem da escala de comprimentos de onda de espectrofotômetros UV-Vis, como o filtro sólido de hólmio e de didímio.³ Atualmente, o MRC de Ho_2O_3 em solução é o material mais utilizado, já que ele pode ser utilizado na faixa do UV-Vis e seus picos de absorvância são intrínsecos e bem resolvidos, ao contrário do filtro sólido de didímio.³ O MRC de Ho_2O_3 em solução provê linhas mais nítidas e menos dependentes de matriz do que o filtro sólido de hólmio.⁴ Ainda, algumas normas e farmacopeias exigem o uso da solução de Ho_2O_3 para a verificação da escala de comprimento de onda.^{5,6}

Este trabalho tem como objetivo apresentar os resultados da produção do MRC de solução de Ho_2O_3 em ampolas de vidro, primordial para garantir a rastreabilidade e confiabilidade dos resultados das medições espectrofotométricas.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

Para a produção e estudo do candidato a MRC, foram empregados o óxido de hólmio (Ho_2O_3) com pureza de 99,99% (*Alfa Aesar*, EUA), o ácido perclórico (HClO_4) P.A. (*Merck*, Alemanha) e a água desionizada, com condutividade menor ou igual a 1,00 $\mu\text{S cm}^{-1}$, obtida com purificador de água (*Elga*, Inglaterra). O Ho_2O_3 de pureza 99,99% foi escolhido, pois estudos preliminares⁷ indicaram que não houve diferenças espectrais entre Ho_2O_3 de pureza 99,99% e 99,999% na região espectral estudada. Foram utilizados uma balança analítica digital com resolução de 0,1 mg (*Mettler Toledo*, EUA), banho termostático (*Lauda*, Alemanha), máquina de selagem de ampola (*Rota Verpackungstechnik*, Alemanha), espectrofotômetro digital UV-Vis, modelo PV-667-0 (*Agilent*, EUA), espectrofotômetro digital UV-Vis-NIR, modelo PR-092 (*Perkin Elmer*, EUA) e MRC de Ho_2O_3 – SRM-2034 (NIST, EUA).

Etapas da certificação do MRC de Ho_2O_3

As etapas de processamento do material, avaliação da homogeneidade, avaliação da estabilidade, caracterização, avaliação da incerteza e atribuição dos valores de propriedade e suas incertezas são discutidas a seguir.

Preparo da solução de Ho_2O_3

O procedimento de produção da solução de Ho_2O_3 foi o adotado pelo NIST, conforme Weidner *et al.*^{7,8} A concentração de solução de Ho_2O_3 preparada foi de 4,0% (m/m) em 10% (m/m)

*e-mail: ppborges@inmetro.gov.br

HClO₄. Inicialmente, Ho₂O₃ foi pesado em balança analítica digital diretamente em um Erlenmeyer. Aproximadamente 1/10 da água desionizada a ser utilizada foi adicionada ao Erlenmeyer contendo o Ho₂O₃. A quantidade total de HClO₄ foi pesada em um recipiente de vidro e adicionada ao Erlenmeyer. A mistura foi colocada em banho termostático à temperatura de 80 °C, durante 1 h. Após a obtenção de uma solução homogênea e transparente, o Erlenmeyer foi retirado do aquecimento e deixado resfriar à temperatura ambiente.

A solução de Ho₂O₃ foi transferida quantitativamente para um balão de vidro, e água desionizada foi adicionada até a indicação da massa total de solução desejada. A solução foi homogeneizada e mantida a (20 ± 5) °C até o envase do material.

A solução de Ho₂O₃ preparada foi envasada em ampolas de vidro transparente de 5,0 mL. A primeira etapa do envase foi a abertura das ampolas com ajuda de uma chama da máquina de selagem. O enchimento das ampolas com a solução de Ho₂O₃ foi realizado utilizando um repipetador automático. Antes de fechá-las, a máquina de selagem injetou argônio na ampola, para evitar reações com o oxigênio do ar. A seguir, as ampolas com a solução foram colocadas no carrossel da máquina de selagem para fechamento da sua parte superior. As ampolas foram identificadas com numeração de acordo com a ordem de envase, totalizando 60 unidades e armazenadas a (25 ± 5) °C.

Estudos de certificação do material de referência de Ho₂O₃

Para a certificação do lote de solução de Ho₂O₃ produzida, a espectrofotometria no UV-Vis foi utilizada na avaliação da homogeneidade e da estabilidade e na caracterização, sendo analisados os 14 picos de máxima absorvância da solução de Ho₂O₃. Os parâmetros de medição utilizados foram: modo: *Scan*, faixa espectral: 235 nm a 645 nm, largura de banda espectral: 1,00 nm e velocidade de varredura: 30,0 nm min⁻¹. Para cada ampola analisada, foram realizados 2 ciclos de medição, 3 repetições para cada ciclo, num total de 6 medições.

Avaliação da homogeneidade

Para a avaliação da homogeneidade, utilizou-se o espectrofotômetro PV-667-0. Todas as ampolas foram medidas no mesmo dia para garantir melhor repetibilidade.

A ferramenta estatística de regressão linear foi empregada para verificar se houve tendência na seleção das unidades.⁹ O teste estatístico ANOVA foi utilizado para avaliar a homogeneidade do lote produzido, levando em conta a variabilidade dos resultados obtidos tanto entre as ampolas quanto dentro das ampolas.¹⁰ Com a tabela ANOVA, foram obtidos os valores de *MQ* (média quadrática) entre e dentro das unidades, *gl* (graus de liberdade) entre e dentro das unidades, *F*_{calculado} e *p*-valor, necessários para avaliar a homogeneidade e calcular a incerteza referente a esse estudo.

Avaliação da estabilidade

Após a comprovação da homogeneidade do lote de soluções de Ho₂O₃, foi realizada a avaliação da estabilidade do lote, a curto e a longo prazos, utilizando o espectrofotômetro PV-667-0. Para análise dos dados, a ferramenta estatística de regressão linear⁹ foi empregada para verificar a tendência dos resultados de comprimento de onda com o passar do tempo.

A estabilidade a curto prazo é associada a qualquer efeito devido ao transporte do material, na qual simula-se condições às quais o material possa vir a ser exposto durante o transporte. Os estudos de estabilidade a curto prazo foram realizados de modo isócrono (garantindo melhor repetibilidade), com duração de 35 dias (5 semanas), nas temperaturas 50 °C, 25 °C e 4 °C.

A estabilidade a longo prazo é associada a qualquer efeito devido ao armazenamento do material, na qual simula-se condições de prateleira. Os estudos de estabilidade a longo prazo foram realizados pelo modo clássico (garantindo uma precisão intermediária), com duração de 9 meses consecutivos.

Caracterização

Após a avaliação da estabilidade a curto prazo, foi realizada a caracterização do candidato a MRC produzido. Os resultados foram obtidos através da caracterização do mensurando utilizando 2 métodos independentes em 2 laboratórios,¹⁰ através do ensaio realizado pelo Laboratório de Radiometria e Fotometria (Laraf) do Inmetro (com utilização do espectrofotômetro PR-092), como também por medidas realizadas pelo Laboratório de Óptica da Visomes (com utilização do espectrofotômetro PV-667-0).

Os métodos utilizados para se determinar os comprimentos de onda do Ho₂O₃ foram independentes, e com a declaração da incerteza-padrão associada pelos 2 laboratórios. A compatibilidade dos resultados dos laboratórios foi verificada através de análise pelo índice zeta.¹¹ Após os resultados serem comprovadamente compatíveis, os valores de propriedade do comprimento de onda dos picos de máxima absorvância da solução de Ho₂O₃ produzida foram atribuídos por meio de média ponderada,¹² considerando os valores obtidos pelos laboratórios e suas incertezas padrão associadas à etapa de caracterização.

Avaliação da incerteza

Para avaliar a incerteza expandida (*U*_{MRC}) da solução de Ho₂O₃ produzida, levaram-se em consideração os resultados obtidos em cada um dos estudos de certificação do material: homogeneidade, estabilidade e caracterização. As incertezas padrão referentes à homogeneidade (*u*_{hom}), à estabilidade a curto prazo (*u*_{ec}) e à estabilidade a longo prazo (*u*_{el}) foram calculadas conforme ISO Guide 35,¹³ e aquela referente à caracterização (*u*_{car}) foi calculada por ponderação das incertezas obtidas de cada laboratório. Levando em consideração as fontes citadas, a incerteza expandida do MRC produzido foi calculada conforme Equação (1).

$$U_{MRC} = k \times \sqrt{u_{hom}^2 + u_{ec}^2 + u_{el}^2 + u_{car}^2} \quad (1)$$

em que *U*_{MRC} é a incerteza expandida do MRC e *k* é o fator de abrangência (de valor igual a 2,00 para 95% de probabilidade de abrangência).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O espectro de absorvância da solução de Ho₂O₃ preparada (Figura 1) inclui os 14 picos de máxima absorvância utilizados para calibração de espectrofotômetros na faixa espectral de 240 nm a 640 nm identificados por números.

Homogeneidade do candidato a MRC

Com as 10 ampolas selecionadas para a avaliação da homogeneidade, verificou-se que não houve tendência na seleção das unidades utilizando a regressão linear. A análise da homogeneidade dentro e entre as unidades se baseou na ANOVA, obtendo-se os valores de *F*_{calculado} e *p*-valor. Para $\alpha = 0,05$, *gl*_{entre} = 9 e *gl*_{dentro} = 50, o *F*_{crítico} é de 2,12. Para que o lote seja considerado homogêneo, o *F*_{calculado} deve ser maior que *F*_{calculado}, e o *p*-valor deve ser maior que 0,05 (probabilidade de 95% de abrangência). Os dados de *F*_{calculado} e *p*-valor para os 14 picos da solução de Ho₂O₃ produzida encontram-se na Tabela 1.

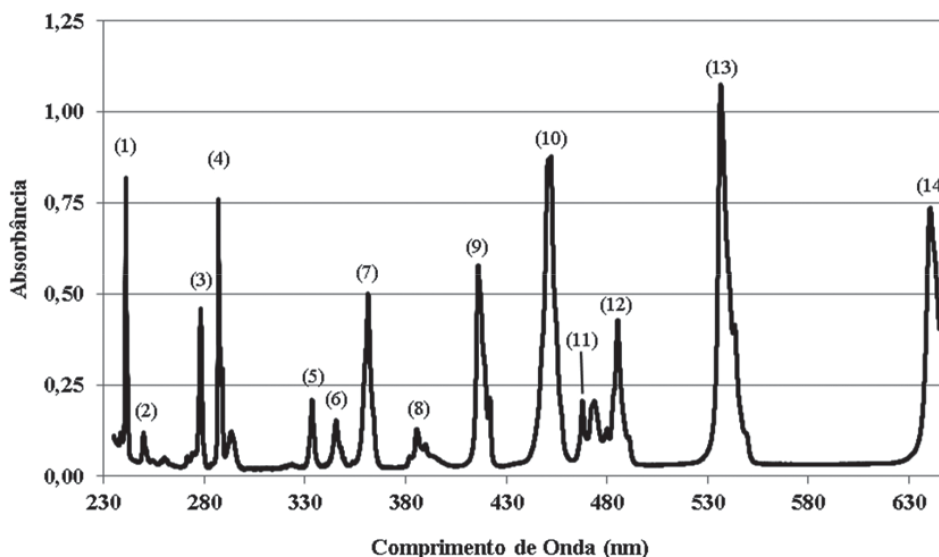


Figura 1. Espectro de absorvância da solução de Ho_2O_3 e os 14 picos de máxima absorvância usualmente certificados

Tabela 1. Valores para o teste F e *p*-valor referentes à avaliação da homogeneidade do lote candidato a MRC, para os 14 picos especificados na Figura 1

Valor nominal do pico (nm)	$F_{\text{calculado}}$	<i>p</i> -valor
241	1,87	0,08
249	1,93	0,07
278	1,62	0,13
287	0,81	0,61
333	0,75	0,66
345	0,96	0,48
361	0,65	0,75
385	0,91	0,52
416	1,89	0,08
451	1,37	0,23
467	1,40	0,21
485	1,11	0,38
536	0,27	0,98
640	0,93	0,51

Como $F_{\text{crítico}} > F_{\text{calculado}}$ e *p*-valor > 0,05 para os 14 picos analisados, o lote da solução de Ho_2O_3 foi considerado homogêneo.

Estabilidade a curto prazo do candidato a MRC

Para o estudo de estabilidade a curto prazo, inicialmente, os resultados foram analisados pela técnica estatística de regressão linear, na qual obteve-se o valor do coeficiente angular (β_1) e do erro padrão ($s\beta_1$). Para indicar estabilidade, o valor de β_1 (em módulo) deve ser menor que o produto entre o $s\beta_1$ e o valor de t_{st} (*t*-student, considerando aproximadamente 95% de confiança).

Na Tabela 2, são apresentados os valores de $|\beta_1|$ e $s\beta_1 t_{st}$. Verifica-se que, para 8 picos de máxima absorvância da solução de Ho_2O_3 (assinalados com a letra *a* na Tabela 2), a condição $|\beta_1| < s\beta_1 t_{st}$ não foi atendida.

Com isso, foi necessário verificar se a tendência apresentada nesse estudo foi tecnicamente significativa, utilizando a Equação (2). Estipulou-se que a diferença entre Y_{estimado} e Y_0 deveria ficar menor que

30% da incerteza alvo de 0,15 nm para que a tendência encontrada no estudo não fosse considerada significativa.

$$\% \text{ dif} = \frac{|Y_{\text{estimado}} - Y_0|}{0,15} \times 100 \quad (2)$$

em que Y_{estimado} equivale ao comprimento de onda obtido pela regressão linear estimando um tempo de 5 semanas (duração do estudo) e Y_0 é valor médio de comprimento de onda obtido nas leituras da primeira ampola. As diferenças relativas obtidas resultaram em valores menores que 30%, indicando que a inclinação da reta não gerou instabilidade suficiente para que o valor de comprimento de onda saísse da faixa de incerteza da solução. Ou seja, para um prazo de 35 dias esses picos foram considerados estáveis. Por meio desse estudo, as temperaturas máxima e mínima de transporte do material puderam ser definidas como 50 °C e 4 °C, respectivamente, sendo que o material pode ficar exposto às temperaturas limites por até 5 semanas, o tempo total de estudo.

Estabilidade a longo prazo do candidato a MRC

A avaliação da estabilidade a longo prazo foi realizada durante 9 meses consecutivos. Os dados passaram por regressão linear, na qual obtiveram-se os valores de β_1 e $s\beta_1$. Para indicar estabilidade, o β_1 (em módulo) deve ser menor que o produto $s\beta_1 t_{st}$. Na Tabela 3, encontram-se os valores de $|\beta_1|$ e $s\beta_1 t_{st}$.

Para o estudo de estabilidade a longo prazo, verifica-se que, para todos os 14 picos de máxima absorvância do Ho_2O_3 analisados, $|\beta_1|$ ficou menor que $s\beta_1 t_{st}$, indicando que não houve tendência e demonstrando estabilidade por 9 meses, se mantido e armazenado à temperatura de 25 °C.

Verificou-se que o estudo de estabilidade a curto prazo foi mais crítico que a estabilidade a longo prazo, apresentando uma tendência nos resultados devido às diferenças de temperatura extremas.

Caracterização do candidato a MRC

Nesta etapa, foram distribuídas 3 ampolas do lote contendo a solução produzida para cada laboratório, portanto, 6 ampolas foram analisadas para obtenção do valor da caracterização.

Os resultados de caracterização dos 2 laboratórios foram analisados quanto à compatibilidade através do índice zeta, no qual, para

Tabela 2. Valores de $|\beta_i|$ e $s\beta_i t_{st}$ referentes à regressão linear da avaliação da estabilidade a curto prazo do lote candidato a MRC, para os 14 picos especificados na Figura 1

Valor nominal do pico (nm)	4 °C		25 °C		50 °C	
	$ \beta_i \times 10^{-5}$	$(s\beta_i t_{st}) \times 10^{-5}$	$ \beta_i \times 10^{-5}$	$(s\beta_i t_{st}) \times 10^{-5}$	$ \beta_i \times 10^{-5}$	$(s\beta_i t_{st}) \times 10^{-5}$
241	18	34	12	30	29	38
249	11	74	2	59	5	83
278	47 ^a	37	8	29	61 ^a	37
287	33 ^a	32	28	30	29	37
333	33	64	6	67	40	63
345	51	102	80	112	39	108
361	16	37	43 ^a	36	24	51
385	22	75	22	67	42	66
416	54 ^a	44	47 ^a	45	69 ^a	38
451	23	99	7	105	3	116
467	3	27	13	31	14	28
485	9	31	27	33	26	33
536	46 ^a	42	3	33	8	37
640	22	61	8	45	7	50

^a Valores de $|\beta_i|$ maiores que $s\beta_i t_{st}$.

Tabela 3. Valores $|\beta_i|$ e $s\beta_i t_{st}$ referentes à regressão linear da avaliação da estabilidade a longo prazo do lote candidato a MRC, para os 14 picos especificados na Figura 1

Valor nominal do pico (nm)	$ \beta_i \times 10^{-6}$	$(s\beta_i t_{st}) \times 10^{-6}$
241	35	47
249	32	82
278	16	53
287	22	68
333	2	92
345	8	119
361	38	54
385	77	88
416	23	64
451	25	150
467	2	50
485	4	55
536	40	43
640	4	64

todos os picos, ficou confirmado que todos ficaram compatíveis. Dessa forma, os resultados dos laboratórios foram combinados por média ponderada,⁹ cujos valores constam na Tabela 4.

Estimativa da incerteza do MRC de Ho₂O₃

As incertezas padrão de cada estudo foram calculadas conforme ISO Guide 35.¹³ Para o estudo de estabilidade a longo prazo, a incerteza foi extrapolada em mais 3 meses, resultando num total de 12 meses. Dessa forma, o prazo de validade da solução de Ho₂O₃ foi estimado para 1 ano após a produção.

Os valores de cada incerteza padrão referentes aos estudos de certificação e a incerteza expandida do MRC estão apresentados na Tabela 5.

Atribuição do valor de propriedade

O valor de propriedade da solução de Ho₂O₃ produzida foi apresentado para cada um dos 14 picos de máxima absorvância,

Tabela 4. Resultados obtidos pelos laboratórios na etapa de caracterização e a média ponderada (dados em nm)

Valores obtidos pelo Laraf	Valores obtidos pela Visomes	Média ponderada
241,25	241,14	241,192
250,00	249,90	249,947
278,22	278,12	278,167
287,33	287,23	287,277
333,57	333,48	333,526
345,47	345,40	345,439
361,33	361,25	361,289
385,71	385,63	385,667
416,35	416,26	416,304
451,42	451,40	451,411
467,88	467,82	467,848
485,30	485,22	485,256
536,62	536,55	536,582
640,55	640,49	640,517

nos comprimentos de onda certificados, sendo a média ponderada dos valores obtidos pelos 2 laboratórios. A incerteza da solução a ser considerada foi estabelecida como a maior incerteza encontrada dentre os 14 picos certificados: apenas um valor de incerteza expandida foi apresentado para os 14 picos. Os valores de propriedade dos 14 picos de máxima absorvância da solução de Ho₂O₃ produzida são apresentados na Tabela 6.

CONCLUSÃO

Uma metodologia para preparo e envase em ampolas de vidro do material foi desenvolvida, e realizada a avaliação da homogeneidade e da estabilidade a curto e longo prazo, na qual a solução de Ho₂O₃ produzida demonstrou-se homogênea e estável por 9 meses. Com a avaliação da estabilidade a curto e a longo prazos foi demonstrado que o material se manteve estável durante o transporte por até 5 semanas em temperaturas elevadas, atingindo 50 °C e temperaturas mais baixas de até 4 °C, além de poder ser armazenado à temperatura ambiente por até um ano. O material produzido foi caracterizado por

Tabela 5. Valores de incerteza-padrão dos 14 picos da solução produzida de Ho_2O_3 obtidos nos estudos de certificação e a incerteza expandida do MRC (dados em nm)

Valor nominal do pico	u_{hom}	u_{ec}	u_{el}	u_{car}	U_{MRC}
241	0,004	0,006	0,008	0,044	0,09
249	0,008	0,014	0,015	0,044	0,10
278	0,003	0,021	0,010	0,044	0,10
287	0,002	0,012	0,012	0,044	0,10
333	0,004	0,011	0,017	0,047	0,10
345	0,006	0,019	0,022	0,048	0,11
361	0,002	0,015	0,010	0,045	0,10
385	0,004	0,013	0,016	0,044	0,10
416	0,006	0,024	0,012	0,046	0,11
451	0,009	0,020	0,027	0,048	0,12
467	0,003	0,005	0,009	0,044	0,09
485	0,001	0,006	0,010	0,044	0,09
536	0,003	0,016	0,008	0,044	0,10
640	0,003	0,010	0,012	0,044	0,09

Tabela 6. Valores de propriedade da solução de Ho_2O_3 produzida (dados em nm)

Valor de Propriedade	U
241,19	0,12
249,95	0,12
278,17	0,12
287,28	0,12
333,53	0,12
345,44	0,12
361,29	0,12
385,67	0,12
416,30	0,12
451,41	0,12
467,85	0,12
485,26	0,12
536,58	0,12
640,52	0,12

meio de medições utilizando métodos independentes realizados em 2 laboratórios, de acordo com a Norma ABNT NBR ISO 17034, sendo obtidos os valores de propriedade dos 14 picos de máxima absorvância da solução de Ho_2O_3 . A partir da combinação das incertezas padrão referentes à homogeneidade, estabilidade e da caracterização, a incerteza expandida do MRC foi estimada em 0,12 nm, para um fator de abrangência (k) igual a 2,00, em uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95%.

AGRADECIMENTOS

APDA e TOA agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

REFERÊNCIAS

- Augusto, C. R.; Monteiro, T. M.; Rodrigues, J. M.; Cunha, V. S.; *Congresso Interno do Inmetro*, Rio de Janeiro, Brasil, 2010.
- Gonçalves, D. E. F.; *Dissertação de Mestrado*, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, Brasil, 2018.
- Travis, J. C.; Acosta, J. C.; Andor, G.; Bastie, J.; Blattner, P.; Chunnillall, C. J.; Crosson, S. C.; Diewer, D. L.; Early, E. A.; Hengstberger, F.; Kim, C. S.; Liedquist, L.; Manoocheri, F.; Mercader, F.; Monard, L. A. G.; Nevas, S.; Mito, A.; Nilsson, M.; Noël, M.; Rodríguez, A. C.; Ruiz, A.; Schirmacher, A.; Smith, M. V.; Valencia, G.; van Tonder, N.; Zwinkels, J.; *J. Phys. Chem. Ref. Data* **2005**, *34*, 41.
- International Accreditation New Zealand; *Technical Guide*, Nova Zelândia, 2005.
- European Pharmacopoeia; *Ph.Eur.*, 9th ed., França, 2017.
- The United States Pharmacopoeia; *National Formulary 35*, 40, EUA, 2017.
- Weidner, V. R.; Mavrodineanu, R.; Mielenz, K. D.; Velapoldi, R. A.; Eckerle, K. L.; Adams, B.; *NBS Special Publications* **1986**, *260–102*, 69.
- Weidner, V. R.; Mavrodineanu, R.; Mielenz, K. D.; Velapoldi, R. A.; Eckerle, K. L.; Adams, B.; *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **1985**, *90*, 115.
- Miller, J. N.; Miller, J. C.; *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*, 5^a ed., Person: Inglaterra, 2005.
- ABNT NBR ISO 17034; *Requisitos gerais para a competência de produtores de material de referência*, 1^a ed., Rio de Janeiro, 2017.
- ISO 13528; *Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison*, 2^a ed., França, 2015.
- Cox M. G.; *Advanced Mathematical and Computational Tools in Metrology IV* **2000**, *53*, 45.
- ISO Guide 35; *Reference materials - Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability*; 4^a ed., França, 2017.