

# Validação intralaboratorial de método por eletroforese capilar para a análise da associação de sulfametoxazol e trimetoprima em comprimidos

Autores:

Ana Cláudia Bergamo  
Shirley de Mello Pereira Abrantes\*

Departamento de Química, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/ Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil, 4365, 21040-900 Rio de Janeiro – RJ, Brasil  
Tel: (21) 999928678

\*e-mail: shirley.abrantes@incqs.fiocruz.br

Imagem Ilustrativa



## Resumo

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver e validar um método de eletroforese capilar em zona livre para as análises de sulfametoxazol e trimetoprima em comprimidos. Utilizou-se um capilar de sílica fundida a 25 °C. O tampão de corrida consistia em tampão de fosfato 15 mM e a tensão aplicada era de 25 kV. O método foi linear na faixa de 100 a 220 µg / mL para sulfametoxazol e 17 a 47 µg / mL para trimetoprima. A repetibilidade mostrou valores de HorRat inferiores a 2 enquanto que a faixa de recuperação foi de 96,3 % - 97,9 % para sulfametoxazol e 96,5 % - 97,7 % para trimetoprima. Além disso, a validação do método demonstrou resultados aceitáveis para precisão intermediária e robustez.

**Palavras-chave:** CZE, sulfametoxazol e trimetoprim

## Abstract

*The aim of the present work was to develop and validate a capillary zone electrophoresis method for the analyses of sulfamethoxazole and trimethoprim in tablets. A fused-silica capillary was used at 25 °C. The running buffer consisted of 15 mM phosphate buffer and the applied voltage was 25 kV. The method was linear over the range of 100 to 220 µg/mL for sulfamethoxazole and 17 to 47 µg/mL for trimethoprim. Repeatability showed HorRat values lower than 2 while recovery range was 96.3 % - 97.9 % for sulfamethoxazole and 96.5 % - 97.7 % for trimethoprim. Moreover, method validation demonstrated acceptable results for intermediate precision and robustness.*

**Keywords:** CZE, sulfamethoxazole and trimethoprim

## Introdução

O Sulfametoxazol (4-amino-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)benzenosulfonamida), é uma sulfonamida, antibiótico de amplo espectro, que inibe competitivamente a enzima bacteriana dihidropteroato-sintetase, enquanto a trimetoprima (5-[(3,4,5-trimetoxifenil)metil]pirimidina-2,4-diamina) é uma inibidora da dihidrofolato-redutase. Ambas as drogas bloqueiam o metabolismo do ácido fólico, produzindo uma atividade sinérgica antibacteriana (1).

A associação é utilizada no tratamento de infecções urinárias, infecções bacterianas das vias aéreas, algumas infecções gastrointestinais e infecções por *Pneumocystis carinii*, causa frequente de pneumonia em indivíduos imunocomprometidos (2, 3).

No Brasil, as técnicas para a análise desta associação são estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (4). São descritas técnicas cromatográficas, as quais demonstram algumas desvantagens, como a utilização de solventes orgânicos, que podem causar impacto negativo na saúde do trabalhador e no meio ambiente, além de apresentarem custo elevado.

A eletroforese capilar vem substituindo os métodos cromatográficos nas indústrias farmacêuticas por ser uma técnica analítica de alto desempenho e baixo custo, requerer menor volume de amostra e não utilizar solventes orgânicos (5).

A validação é um dos meios universalmente reconhecidos como uma parte necessária para a garantia do sistema de qualidade na química analítica. Thompson e colaboradores destacam que métodos analíticos validados e, portanto confiáveis, são requeridos para a submissão às agências reguladoras nacionais e internacionais

em todas as áreas de análise (6).

O objetivo deste trabalho foi desenvolver e validar intralaboratorialmente um método analítico para a quantificação da associação de trimetoprima e sulfametoxazol em comprimidos por eletroforese capilar.

## Parte experimental

### Amostras e reagentes

As substâncias químicas de referência do sulfametoxazol e da trimetoprima foram gentilmente doadas pela Farmacopeia Brasileira. Os comprimidos foram obtidos de uma fonte comercial. Todos os reagentes utilizados são de grau analítico e os solventes são grau para cromatografia líquida de alta eficiência. O metanol e o fosfato de sódio monobásico foram adquiridos da Merck. A solução de hidróxido de sódio 1 mM e a 0,1 mM foram adquiridos da Agilent Technologies. A água ultrapura foi obtida usando purificador Milli-Q.

### Equipamentos

Utilizou-se equipamento de eletroforese capilar Agilent HP 3D CE, com detector por arranjo de diodos (DAD), equipado com controle de temperatura por ar forçado, eletrodos de platina e "Chemstation Software". Foi utilizado capilar de sílica fundida Agilent Technologies de 64,5 cm de comprimento total (56 cm de comprimento efetivo) e 75 µm de diâmetro interno.

### Condições eletroforéticas

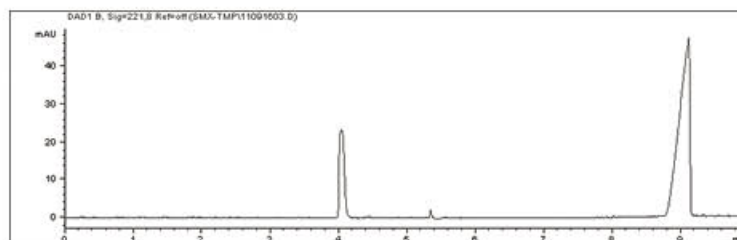
Desenvolveu-se e validou-se o método utilizando como eletrólito de corrida uma solução contendo tampão fosfato 15 mM, pH 6,2. O capilar foi mantido à temperatura de 25° C e aplicou-se uma diferença de potencial de 25 kV. O tempo de introdução da amostra foi de 15 segundos, utilizando-se pressão de 45 mbar, com detecção por arranjo de diodos no comprimento de onda de 221 nm. O tempo de corrida foi de 10 minutos, com tempo de migração de aproximadamente 4 minutos para a trimetoprima e 9 minutos para o sulfametoxazol, conforme **Figura 1**. Utilizou-se como resposta a altura do pico normalizada, que compreende a relação da altura pelo tempo de migração.

### Preparo da amostra


Pesou-se, em triplicata, uma massa equivalente a 100 mg de sulfametoxazol do pó dos comprimidos pulverizados. Logo após, a massa foi transferida para balões volumétricos com capacidade de 100 mL, com auxílio de uma solução de metanol e água (50:50; v:v). Em seguida, as soluções foram submetidas ao banho de ultrassom por 5 min.

De cada solução, foram tomadas alíquotas de 160 µL, introduzindo as mesmas em tubos tipo eppendorf de 1 mL. Adicionou-se

**Figura 1. Eletroferograma da associação de sulfametoxazol e trimetoprima utilizando capilar de sílica fundida (56 cm; 75 µm d.i.), tampão fosfato 15 mM, pH 6,2 e detecção à 221 nm.**







aos tubos 780  $\mu\text{L}$  de tampão fosfato de sódio dibásico 15 mM, pH 6,2 e 60  $\mu\text{L}$  de solução de metanol e água (50:50; v:v). Posteriormente, as alíquotas de análise foram filtradas com filtro 0,22  $\mu\text{m}$ . A concentração final foi de 160  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de sulfametoxazol e 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de trimetoprima.

### Validação intralaboratorial

O procedimento de validação intralaboratorial foi baseado no trabalho publicado por Souza (7). O método foi validado avaliando-se os seguintes parâmetros: linearidade, efeito matriz (seletividade), precisão (repetibilidade e precisão intermediária), exatidão (procedimento de recuperação) e robustez. Salienta-se que a precisão intermediária foi determinada segundo o INMETRO (8) e o ICH (9).

### Linearidade

A linearidade foi realizada através de ensaios com soluções padrão. Preparou-se, separadamente, uma curva analítica para o sulfametoxazol e uma curva analítica para a trimetoprima, com níveis de concentração igualmente espaçados. Para o sulfametoxazol, os níveis de concentração foram os seguintes: 100, 120, 140, 160, 180, 200 e 220  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Para a trimetoprima, os níveis de concentração foram os seguintes: 17, 22, 27, 32, 37, 42 e 47  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Para ambos os analitos, realizou-se três repetições independentes de cada nível.

Para a avaliação da linearidade, os resíduos de regressão de ambas as substâncias foram analisados. Os valores aberrantes foram tratados pelo teste de resíduos padronizados Jackknife, o qual foi aplicado consecutivamente até que novos valores aberrantes não fossem detectados, não ultrapassando, porém, o limite máximo de exclusão de valores, cujo percentual é de 22,2% do número de dados (10, 11). Em seguida, analisaram-se as seguintes premissas: normalidade dos resíduos (pelo teste de Ryan-Joiner), homoscedasticidade (pelo teste de Levene modificado por Brown e Forsythe) e não autocorrelação dos resíduos (teste de Durbin & Watson). Dessa forma, foi possível trabalhar com o método da regressão (Método dos Mínimos Quadrados Ordinários-MMQO) e com falta de ajuste, através do teste F, o qual avaliou as significâncias da regressão e o desvio da linearidade avaliado contra o erro puro (11-16).

### Efeito Matriz

O procedimento descrito por Souza para a avaliação do efeito matriz propõe a utilização de duas curvas do analito: uma originada a partir de soluções com o padrão, denominada de solvente, e outra, originada da amostra, denominada matriz (7).

Foram preparadas curvas independentes para o sulfametoxazol e para a trimetoprima. A curva matriz foi preparada com

os excipientes do comprimido, respeitando a quantidade máxima permitida de cada excipiente e, em seguida, adicionaram-se as soluções de sulfametoxazol ou trimetoprima nas concentrações respectivas de cada nível de concentração, idênticas às da verificação da linearidade. A curva com solvente foi preparada de modo idêntico ao preparo da curva para o estudo da linearidade.

As curvas matriz foram checadadas pelo método da adição. Alíquotas de solução de sulfametoxazol e de trimetoprima foram adicionadas às soluções com os componentes da matriz (excipientes) em níveis de concentração equivalentes a 100, 120, 140, 160, 180, 200 e 220  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , para o sulfametoxazol e, a 17, 22, 27, 32, 37, 42 e 47  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para a trimetoprima. Para cada concentração, foram realizadas três repetições independentes.

Analisou-se, pelo MMQO, os dados experimentais obtidos das curvas dos analitos em solvente e em matriz, sendo imprescindível o cumprimento das premissas citadas na avaliação da linearidade. Em seguida, procedeu-se a confirmação da homogeneidade das variâncias dos resíduos da regressão através do teste de hipóteses. Pode-se assim, realizar a comparação entre as inclinações e interseções das curvas de solvente e de matriz através do teste t com variâncias combinadas (7).

### Exatidão – Procedimento de Recuperação

O procedimento de recuperação foi realizado separadamente para os analitos sulfametoxazol e trimetoprima. As amostras brancas foram fortificadas com soluções dos padrões analíticos do sulfametoxazol e da trimetoprima. O preparo das amostras brancas foi feito a partir dos excipientes do comprimido (matriz). Essas foram posteriormente fortificadas em três níveis de concentração, 80%, 100% e 120%, partindo-se da concentração da alíquota de análise. Em seguida, procedeu-se à extração dos analitos de modo idêntico ao procedimento de extração dos comprimidos.

A recuperação foi avaliada a partir da taxa de recuperação, sendo esta o quociente da concentração encontrada e da concentração teórica adicionada, multiplicada por 100.

### Precisão Repetibilidade

A repetibilidade foi avaliada por ensaios com comprimidos da associação de sulfametoxazol e trimetoprima. Procederam-se as análises em curto período de tempo e em condições equivalentes (mesmo analista, mesmo equipamento, mesmo laboratório e mesmos

reagentes). Primeiro, realizou-se o procedimento de extração dos analitos da matriz e, posteriormente, prepararam-se oito repetições genuínas.

### Precisão Intermediária

Os experimentos foram conduzidos em cinco diferentes dias, permitindo-se avaliar a precisão intermediária através do CV (%). O coeficiente de variação foi obtido a partir do desvio padrão da precisão intermediária e da média das mensurações dos cinco dias, sendo três ensaios por dia.

### Robustez

A robustez foi considerada na fase de desenvolvimento do método e, avaliada posteriormente, como um parâmetro da validação, certificando-se de que o método pode ser aplicado em laboratório diverso, com precisão adequada.

A robustez foi avaliada a partir de deliberadas variações nos parâmetros do método e no procedimento de extração. Realizaram-se variações nos seguintes parâmetros: comprimento de onda, diferença de potencial, tempo de injeção, molaridade do tampão, temperatura do cassete, pH do tampão e concentração do solvente de extração. Procedeu-se a análise dos dados com a apli-

cação do teste t para amostras pareadas, sendo que, o teste tem como premissa a análise prévia das variâncias, as quais devem ser homogêneas.

## Resultado e discussão

### Linearidade

Para utilizar o MMQO faz-se necessário a confirmação das premissas do método, caso contrário, o MMQO não pode ser realizado. As premissas são referentes aos testes de normalidade, independência e homogeneidade das variâncias dos resíduos, além da análise de variância da regressão e do desvio da linearidade dos resíduos. A **Tabela 1** apresenta os resultados dos referidos testes para o sulfametoxazol e a **Tabela 2** para a trimetoprima.

As premissas do método foram satisfeitas, logo, o MMQO pode ser utilizado para a confecção e o ajuste da curva analítica. Ao final, a linearidade do método foi comprovada na faixa de trabalho de 100 a 220 g/mL para o sulfametoxazol e, 17 a 47 g/mL, para a trimetoprima.

### Efeito Matriz

As curvas analíticas do sulfametoxazol e da trimetoprima em matriz apresentaram-se lineares.

**Tabela 1. Resultados dos testes de premissas para a avaliação da linearidade e para a confecção da curva analítica do sulfametoxazol ( $\alpha=0,05$ ).**

Testes estatísticos	Estatística	Padrão de SMX	Valor Crítico
Normalidade	<i>R</i>	0,98	0,95
Homoscedasticidade	<i>t</i> ; <i>p</i>	-1,38; <i>p</i> = 0,187	< 2,11; <i>p</i> > 0,05
Independência	<i>D</i>	3,04	> <i>d</i> <sub>L</sub> =1,18; > <i>d</i> <sub>U</sub> = 1,40
Regressão	<i>P</i>	8,06 x 10 <sup>-12</sup>	<i>p</i> < 0,001
Desvio de Linearidade	<i>P</i>	9,90 x 10 <sup>-1</sup>	<i>p</i> > 0,05

R= coeficiente de correlação de Ryan – Joiner; tL = estatística t de Levene; d = estatística de Durbin – Watson; p = significância



**Tabela 2. Resultados dos testes de premissas para a avaliação da linearidade e para a confecção da curva analítica da trimetoprima ( $\alpha=0,05$ ).**

Testes estatísticos	Estatística	Padrão de TMP	Valor Crítico
Normalidade	<i>R</i>	0,99	0,95
Homoscedasticidade	<i>t<sub>i</sub>; p</i>	1,187; $p = 2,51 \times 10^{-1}$	$< 2,101$ ; $p > 0,05$
Independência	<i>D</i>	2,57	$> d_L = 1,20$ ; $> d_U = 1,41$
Regressão	<i>P</i>	$1,05 \times 10^{-12}$	$p < 0,001$
Desvio de Linearidade	<i>P</i>	$5,07 \times 10^{-1}$	$p > 0,05$

R= coeficiente de correlação de Ryan – Joiner; tL = estatística t de Levene; d = estatística de Durbin – Watson; p = significância

Os testes das premissas geraram resultados satisfatórios, de acordo com os critérios de aceitação.

Após a confirmação das linearidades dos analitos em matriz e o cumprimento das premissas,

as etapas subsequentes, como o teste de homoscedasticidade das variâncias dos resíduos e o teste t para variâncias combinadas, foram realizadas (Tabela 3 e Tabela 4).

Conforme apresentado nas Ta-

belas 3 e 4, os resultados permitem afirmar que, para comprimidos de sulfametoxazol e trimetoprima, o método não apresenta interferentes da matriz no método (não apresenta efeito matriz), pois,

**Tabela 3. Resultados dos testes para a avaliação do efeito matriz do sulfametoxazol ( $\alpha=0,05$ )**

Testes estatísticos	Estatística	Calculado	Valor Crítico
Homoscedasticidade das variâncias dos resíduos	<i>F</i>	2,08	$< 2,24$
Teste <i>t</i> para variâncias combinadas	<i>t<sub>b</sub>, t<sub>a</sub></i>	$t_b = 1,17$ $t_a = 1,27$	$< 2,03$

F = razão entre as variâncias dos resíduos de solvente e matriz;  $t_b$  = estatística t para comparação das inclinações das curvas de solvente e matriz;  $t_a$  = estatística t para comparação das intersecções das curvas de solvente e matriz

**Tabela 4. Resultados dos testes para a avaliação do efeito matriz da trimetoprima ( $\alpha=0,05$ )**

Testes estatísticos	Estatística	Calculado	Valor Crítico
Homoscedasticidade das variâncias dos resíduos	<i>F</i>	1,17	$< 2,17$
Teste <i>t</i> para variâncias combinadas	<i>t<sub>b</sub>, t<sub>a</sub></i>	$t_b = 1,24$ $t_a = 0,04$	$< 2,02$

R= coeficiente de correlação de Ryan – Joiner; tL = estatística t de Levene; d = estatística de Durbin – Watson; p = significância



**POLAR TÉCNICA**

## Kits Validados

⌚ 24H | 48H | 72H | +96H

⚙️ Parede tripla 60mm

## TOPSEK

Único gelo espuma do mercado com proteção auto-absorvente.

- ⚙️ Evolução Tecnológica do gelo ICE FOAM
- ⚙️ Facilidade operacional para o manuseio do gelo



LINHA DE  
**GELO**  
EXCLUSIVA

KIT VALIDADO  
80L



KIT VALIDADO  
20L



KIT VALIDADO  
46L



☎️ (11) 4341 8600  
🌐 [www.grupopolar.com.br](http://www.grupopolar.com.br)  
📘 [facebook.com/polar tecnica](https://facebook.com/polar tecnica)

  
**GRUPO POLAR**



estatisticamente ( $\alpha=0,05$ ), as curvas do sulfametoxazol e da trimetoprima em solvente e em matriz se equivalem.

### Exatidão – Procedimento de Recuperação

O método mostrou-se exato, com valores de taxa de recuperação entre 96,3 % e 97,9 % para o sulfametoxazol e entre 96,5 % e 97,7 % para a trimetoprima, estando estes valores dentro dos limites estabelecidos pela União Europeia (17).

### Precisão

A precisão foi estudada pela repetibilidade e pela precisão intermediária interdias. Os resultados da repetibilidade foram avaliados com base nos valores de HorRat, que foram de 0,507 para o sulfametoxazol e 0,688 para a trimetoprima, sendo o critério de aceitabilidade  $\leq 2,0$ . A precisão interdias foi avaliada com base no CV%, apresentando resultados de 5,07% para a trimetoprima e 5,50% para o sulfametoxazol, sendo esses valores considerados satisfatórios, com base nos critérios de aceitação (inferiores a 8%) (18).

### Robustez

A robustez foi avaliada através de pequenas modificações nos parâmetros do método, observando-se pequenas alterações nos tempos de migração. Para a análise dos dados foi aplicado o teste t para amostras pareadas, conforme **Tabela 5** e **Tabela 6**. As variâncias foram previamente avaliadas, apresentando-se homogêneas.

### Conclusão

Os resultados da validação demonstraram que o método possui significativa linearidade, precisão e exatidão. Assim sendo, o método

**Tabela 5. Resultados das variações dos parâmetros do método na avaliação da robustez para a trimetoprima**

Parâmetro	Variação	Concentração Amostra ( $\mu\text{g/mL}$ )	Teste t	Valor de Referência ( $\alpha=0,05$ )
Comprimento de onda	214 nm	31,31	0,037	
	221 nm	32,42	*	
	254 nm	30,86	0,591	
Diferença de potencial	20 kV	31,17	0,775	
	25 kV	31,31	*	
	30 kV	31,64	0,389	
Tempo de injeção	10 s	29,66	0,392	
	15 s	30,69	*	
	20 s	31,84	0,368	
Molaridade do tampão	10 mM	32,26	0,099	
	15 mM	28,57	*	-4,303 a 4,303
	20 mM	32,34	0,108	
Temperatura do cassete	20 °C	32,19	0,116	
	25 °C	31,31	*	
	30 °C	32,17	0,090	
pH do tampão	6,0	30,61	0,935	
	6,2	30,72	*	
	6,4	30,36	0,739	
Concentração do solvente	Metanol 40%	28,18	0,210	
	Metanol 50%	30,46	*	
	Metanol 60%	28,52	0,227	

\*Valor estabelecido utilizado para comparação

**Tabela 6. Resultados das variações dos parâmetros do método na avaliação da robustez para o sulfametoxazol**

Parâmetro	Variação	Concentração Amostra ( $\mu\text{g/mL}$ )	Teste t	Valor de Referência ( $\alpha=0,05$ )
Comprimento de onda	214 nm	157,06	0,037	
	221 nm	166,48	*	
	254 nm	159,92	0,270	
Diferença de potencial	20 kV	153,78	0,042	
	25 kV	162,41	*	
	30 kV	155,04	0,000	
Tempo de injeção	10 s	137,45	0,256	
	15 s	148,97	*	
	20 s	149,05	0,000	
Molaridade do tampão	10 mM	184,16	0,014	
	15 mM	148,97	*	-4,303 a 4,303
	20 mM	169,04	0,134	
Temperatura do cassete	20 °C	147,04	0,494	
	25 °C	149,56	*	
	30 °C	159,60	0,071	
pH do tampão	6,0	157,10	0,313	
	6,2	148,72	*	
	6,4	167,71	0,123	
Concentração do solvente	Metanol 40%	117,22	0,077	
	Metanol 50%	140,85	*	
	Metanol 60%	145,11	0,763	

\*Valor estabelecido utilizado para comparação

proposto pode ser aplicado para a análise quantitativa de sulfametoxazol e trimetoprima em comprimidos, contribuindo para aprimorar o controle de qualidade das formulações farmacêuticas. Ademais, pode contribuir para a redução do uso de solventes orgânicos nas técnicas analíticas, gerando menos resíduos e menos danos à saúde do trabalhador.

## Referências

1. Bedor, D. C. G.; Gonçalves, T. M.; Ferreira, M. L. L.; Sousa, C. E. M.; Menezes, A. L.; Oliveira, E. J.; Santana, D. P.; J. Chromatogr. B. 2008, 46, 863.
2. Patel, R. B.; Welling, P. G.; Clin. Pharmacokinet. 1980, 5, 405.
3. Merali, S.; Zhang, Y.; Sloan, D.; Meshnick. S.; Antimicrob. Agents Chemother. 1990, 34, 1075.
4. [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf), acessada em Setembro 2012.
5. Altria, K. D.; J. Chromatogr., A. 1999, 443, 856.
6. Thompson, M.; Ellison, S. L. R.; Wood, R.; Pure Appl. Chem. 2002, 74, 835.
7. Souza, S. V. C.; Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2007.
8. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO); Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos, DOQ-CGRE-008, 2010.
9. International Conference on Harmonisation (ICH); Validation of analytical procedures, Geneva, 1996.
10. Belsey, D. A.; Kuh, E.; Welsch, R. E.; Regression diagnostics: identifying influential data and sources of collinearity, Wiley: New York, 1980.
11. Horwitz, W.; Pure Appl. Chem. 1995, 67, 331.
12. Ryan, T. A.; Joiner, B. L.; Normal probability plots and tests for normality. Pennsylvania State University: Pennsylvania, 1976.
13. Levene, H. Em Contributions to probability and statistics; Olkin, I.; Ghurye, S. G.; Hoefding, W.; Madow, W. G.; Mann, H. B.; eds.; Stanford University Press: California, 1960, cap. 25.
14. Brown, M. B.; Forsythe, A. B.; J. Am. Stat. Assoc. 1974, 69, 364.
15. Durbin, J.; Watson, G. S.; Biometrika. 1951, 89, 1095.
16. Draper, N. R.; Smith, H.; Applied regression analysis, Wiley: New York, 1998.
17. União Europeia (UE); Commission Directive 2002/72/EC, 06 de agosto de 2002, Official J. European Union. 2002, L. 220/18.
18. AOAC Peer-Verified Methods Program, Manual on policies and procedures, Arlington, Va., USA (1998).

# Padrões de Referência USP

## Porque a qualidade importa



A USP oferece acesso on-line à valiosas informações relacionadas aos nossos Padrões de Referência. Acesse [www.usp.org/reference-standards](http://www.usp.org/reference-standards) para obter mais informações sobre...



**Padrões de Referência em desenvolvimento**



**Listas diárias**



**Padrões de Referência USP**



**Fichas de Informação de Segurança (SDS)**



**Suporte técnico** Entre em contato com [rstech@usp.org](mailto:rstech@usp.org)



Para saber mais e consultar nossos produtos, acesse [www.usp.org/products](http://www.usp.org/products)