

## Referências bibliográficas

ACEDO-VALENZUELA, M. I. et al. Response surface methodology in the development of a stacking-sensitive capillary electrophoresis method by field-amplified injection for the analysis of tricyclic antidepressants in the presence of salts. **Journal of Separation Science**, v. 29, n. 13, p. 2091-2097, Aug 2006. ISSN 1615-9306.

ALBINI, A.; GERMANI, L. Photochemical Methods. p. 1--24, 2010. ISSN 9783527628193.

ALEKSIC, M. M. et al. Electrochemical Response and Determination of Varenicline at Boron Doped Diamond, Glassy Carbon and Hanging Mercury Electrodes. **Current Analytical Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 133-142, Jan 2012. ISSN 1573-4110.

AMADOR-HERNANDEZ, J.; FERNANDEZ-ROMERO, J. M.; DE CASTRO, M. D. L. Continuous determination of chloroquine in plasma by laser-induced photochemical reaction and fluorescence. **Fresenius Journal of Analytical Chemistry**, v. 369, n. 5, p. 438-441, Mar 2001. ISSN 0937-0633.

AMUNDSEN, I. et al. Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 927, p. 112-123, May 2013. ISSN 1570-0232.

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301-312, 2010. ISSN 0306-0012.

ANASTAS, P. T.; KIRCHOFF, M. M. Origins, Current Status and Future Challenges of Green Chemistry, **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 9, p. 686-694, 2002.

ANTONIO, J. J. G. **Desenvolvimento e validação metrológica de método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ciclofenil após derivatização fotoquímica**. 2013. 114p. (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Metrologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 37 DE JULHO DE 2012**. Brasília: Diário Oficial da União. Seção 1: 127 p. 2012.

AYMARD, G. et al. Sensitive and rapid method for the simultaneous quantification of five antidepressants with their respective metabolites in plasma using high-performance liquid chromatography with diode-array detection. **Journal of Chromatography B**, v. 700, n. 1-2, p. 183-189, Oct 1997. ISSN 0378-4347.

BAECK, S. K. et al. Blood concentrations of amitriptyline and its metabolite in rats after acute oral administration of amitriptyline. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 24, n. 4, p. 271-274, May-Jun 2000. ISSN 0146-4760.

BARBUI, C.; HOTOPF, M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. **British Journal of Psychiatry**, v. 178, p. 129-144, Feb 2001. ISSN 0007-1250.

BARROS NETO, B.; SPACINO SCARMINIO, I.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos**. UNICAMP, 2010.

BHATT, M.; SHAH, S.; SHIVPRAKASH. Development and validation of amitriptyline and its metabolite in human plasma by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a bioequivalence study. **Biomedical Chromatography**, v. 24, n. 11, p. 1247-1254, Nov 2010. ISSN 0269-3879.

BORGES, V.; HENION, J. Determination of pharmaceutical compounds in aqueous dimethyl sulfoxide by electrospray ionization mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 19, n. 3, p. 415-423, 2005. ISSN 0951-4198.

BORRELL, P. **Photochemistry, a primer**. London: E. Arnold: 90 p. 1973.

BRYSON, H. M.; WILDE, M. I. Amitriptyline - A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. **Drugs & Aging**, v. 8, n. 6, p. 459-476, Jun 1996. ISSN 1170-229X.

BURHENNE, J.; LUDWIG, M.; SPITELLER, M. Photolytic degradation of fluoroquinolone carboxylic acids in aqueous solution .2. Isolation and structural elucidation of polar photometabolites. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 4, n. 2, p. 61-67, 1997. ISSN 0944-1344.

BYNUM, N. D. et al. Postmortem distribution of tramadol, amitriptyline, and their metabolites in a suicidal overdose. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 29, n. 5, p. 401-406, Jul-Aug 2005. ISSN 0146-4760.

CARDOSO, C. E. et al. Sequential determination of hydrocortisone and epinephrine in pharmaceutical formulations via photochemically enhanced fluorescence. **Microchimica Acta**, v. 146, n. 1, p. 79-84, May 2004. ISSN 1436-5073.

CARDOSO, C. E.; MARTINS, R. O. R.; AUCELIO, R. Q. Evaluation of a spectrofluorimetric method for the selective determination of thalidomide in pharmaceutical tablets, urine and blood serum. **Microchemical Journal**, v. 77, n. 1, p. 1-7, May 2004. ISSN 0026-265X.

CAUBET, M. S. et al. Solid-phase extraction with HPLC-DAD selective detection of amitriptyline and nortriptyline in human breast milk. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 24, n. 8, p. 1181-1187, 2001. ISSN 1082-6076.

CHANNABASAVARAJ, K. P.; MODIYA, J. S.; SHARATH, H. M. Development and validation of RPHPLC method for estimation of varenicline tartrate in bulk drug and tablet dosage form. **International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 59-61, 2011.

CHEN, C. C. et al. On-line field-amplified sample stacking in capillary electrophoresis for analysis of amitriptyline and its metabolite nortriptyline in plasma. **Analytica Chimica Acta**, v. 517, n. 1-2, p. 103-110, Jul 2004. ISSN 0003-2670.

CHEN, C. C. et al. On-line field-amplified sample stacking in capillary electrophoresis for analysis of amitriptyline and its metabolite nortriptyline in plasma. **Analytica Chimica Acta**, v. 517, n. 1-2, p. 103-110, Jul 2004. ISSN 0003-2670.

CHEN, H. W.; HE, Q. H. Flow injection spectrofluorimetric determination of reserpine in tablets by on-line acetone sensitized photochemical reaction. **Talanta**, v. 53, n. 2, p. 463-469, Nov 2000. ISSN 0039-9140.

CHESKO, J. D. et al. Pyrazine: supercollisions or simple reactions?, **The Journal of Chemical Physics**, v. 103, n. 14, 6290-6292, 1995.

CITAC, E. **Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement**. ELLISON, S. L. R. e WILLIAMS, A. United Kingdom 2012.

CITAC; EURACHEM. **Guide to Quality in Analytical Chemistry**: CITAC/EURACHEM: 57 p. 2002.

COE, J. et al. Case History: Chantix (TM)/Champix (TM) (Varenicline Tartrate), a Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist as a Smoking Cessation Aid. **Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol 44**, v. 44, p. 71-+, 2009 2009. ISSN 0065-7743.

COELHO, A. L.; AUCELIO, R. Q. Photochemical induced fluorescence for the determination of prednisolone and triamcinolone. **Analytical Letters**, v. 39, n. 3, p. 619-630, Feb 2006. ISSN 0003-2719.

DA CUNHA, A. L. M. C. et al. Uncertainties associated with signal measurements from solutions and from solid substrates using luminescence based methods. **Metrologia**, v. 45, n. 4, p. 474-481, Aug 2008. ISSN 0026-1394.

DAVIES, A. et al. PHOTO-CHEMICAL OXIDATION OF TETRACYCLINE IN AQUEOUS-SOLUTION. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2**, n. 3, p. 369-375, 1979 1979. ISSN 0300-9580.

DEL VAL, L. J. L. et al. Therapeutic use of tetrabenazine. **Revista De Neurologia**, v. 48, n. 10, p. 523-533, 2009. ISSN 0210-0010.

DELL'AQUILA, C. Separation of tricyclic antidepressants by capillary zone electrophoresis with N,N,N',N'-tetramethyl-1,3-butanediamine (TMBD) as an effective electrolyte additive. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, n. 2, p. 341-350, Sep 2002. ISSN 0731-7085.

DERANGULA, V. R. et al. Liquid chromatography tandem mass spectrometric assay for the determination of tetrabenazine and its active metabolites in human plasma: a pharmacokinetic study. **Biomedical Chromatography**, v. 27, n. 6, p. 792-801, Jun 2013. ISSN 0269-3879.

DOBRINAS, M. et al. Quantification of nicotine, cotinine, trans-3'-hydroxycotinine and varenicline in human plasma by a sensitive and specific UPLC-tandem mass-spectrometry procedure for a clinical study on smoking cessation. **Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 879, n. 30, p. 3574-3582, NOV 15 2011 2011. ISSN 1570-0232.

EIBAK, L. E. E. et al. Kinetic electro membrane extraction under stagnant conditions-Fast isolation of drugs from untreated human plasma. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 31, p. 5050-5056, Jul 2010. ISSN 0021-9673.

EL-DIEN, F.; MOHAMED, G. G.; MOHAMED, N. A. Spectrophotometric determination of trazodone, amineptine and amitriptyline hydrochlorides through ion-pair formation using methyl orange and bromocresol green reagents. **Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 65, n. 1, p. 20-26, Sep 2006. ISSN 1386-1425.

EL-NASHAR, R. M.; ABDEL GHANI, N. T.; BIOUMY, A. A. Flow injection potentiometric determination of amitriptyline hydrochloride. **Microchemical Journal**, v. 78, n. 2, p. 107-113, Oct 2004. ISSN 0026-265X.

ESCUDEY-GILABERT, L. et al. Chromatographic multivariate quality control of pharmaceuticals giving strongly overlapped peaks based on the chromatogram profile. **Journal of Chromatography A**, v. 1029, n. 1-2, p. 135-144, Mar 2004. ISSN 0021-9673.

ESCUDEY-GILABERT, L. et al. Chromatographic multivariate quality control of pharmaceuticals giving strongly overlapped peaks based on the chromatogram profile. **Journal of Chromatography A**, v. 1029, n. 1-2, p. 135-144, Mar 2004. ISSN 0021-9673.

ESPINOSA-MANSILLA, A. et al. HPLC determination of enoxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin with photoinduced fluorimetric (PIF) detection and multiemission scanning - Application to urine and serum. **Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 822, n. 1-2, p. 185-193, AUG 5 2005 2005. ISSN 1570-0232.

ESRAFILI, A.; YAMINI, Y.; SHARIATI, S. Hollow fiber-based liquid phase microextraction combined with high-performance liquid chromatography for extraction and determination of some antidepressant drugs in biological fluids, **Analitica Chimica Acta**, v. 694, 127-133, 2007

EVGEN'EV, M.; GARMONOV, S.; SHAKIROVA, L. Flow-injection analysis of pharmaceuticals. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 56, n. 4, p. 313-323, APR 2001 2001. ISSN 1061-9348.

FARIDI, K.; SUCHOWERSKY, O. Gilles de la Tourette's syndrome. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 30, p. S64-S71, 2003. ISSN 0317-1671.

FEDOROWSKI, J.; LACOURSE, W. R. A review of post-column photochemical reaction systems coupled to electrochemical detection in HPLC. **Analitica Chimica Acta**, v. 657, n. 1, p. 1-8, Jan 2010. ISSN 0003-2670.

FINETE, V. D. M.; ARISSAWA, M.; AUCELIO, R. Q. Fluorimetric method for the determination of erythromycin using a photochemical derivatization approach. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 7, p. 1418-1422, 2008. ISSN 0103-5053.

GATTI, R. et al. HPLC-fluorescence determination of equilin and equilenin in postmenopausal women's urine. **Biomedical Chromatography**, v. 14, n. 2, p. 82-88, Apr 2000. ISSN 0269-3879.

GHAMBARIAN, M.; YAMINI, Y.; ESRAFILI, A. Three-phase hollow fiber microextraction based on two immiscible organic solvents for determination of tricyclic antidepressant drugs: Comparison with conventional three-phase hollow fiber microextraction. **Journal of Chromatography A**, v. 1222, p. 5-12, Jan 2012. ISSN 0021-9673.

GIRON, A. J. et al. Photoinduced fluorimetric determination of folic acid and 5-methyltetrahydrofolic acid in serum using the kinetic evolution of the emission spectra accomplished with multivariate second-order calibration methods. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 391, n. 3, p. 827-835, Jun 2008. ISSN 1618-2642.

HANSEN, B.; HANSEN, S. DETERMINATION OF ZUCLOPENTHIXOL AND ITS MAIN N-DEALKYLATED METABOLITE IN BIOLOGICAL-FLUIDS USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID-CHROMATOGRAPHY WITH POSTCOLUMN PHOTOCHEMICAL DERIVATIZATION AND FLUORESCENCE DETECTION.

**Journal of Chromatography B-Biomedical Applications**, v. 658, n. 2, p. 319-325, AUG 19 1994 1994. ISSN 0378-4347.

HASSELSTROM, J. Quantification of antidepressants and antipsychotics in human serum by precipitation and ultra high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 879, n. 1, p. 123-128, Jan 2011. ISSN 1570-0232.

HAYDEN, M. R. et al. Tetrabenazine. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, n. 1, p. 17-18, Jan 2009. ISSN 1474-1776.

HE, Q. H.; CHEN, H. W.; CAO, X. X. Flow injection on-line photochemical reaction coupled to spectrofluorimetry for the determination of sulfamethazine using sodium sulfite as sensitizing reagent. **Microchemical Journal**, v. 61, n. 2, p. 125-133, Feb 1999. ISSN 0026-265X.

HE, Y. et al. Spectroscopy: The best way toward green analytical chemistry? **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 42, n. 2, p. 119-138, 2007 2007. ISSN 0570-4928.

HUANG, C. B.; HE, Q. H.; CHEN, H. W. Flow injection photochemical spectrofluorimetry for the determination of carbamazepine in pharmaceutical preparations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, n. 1, p. 59-65, Aug 2002. ISSN 0731-7085.

ICARDO, M.; CALATAYUD, J. Photo-induced luminescence. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 38, n. 2, p. 118-130, 2008 2008. ISSN 1040-8347.

INGLE, J. D.; CROUCH, S. R. **Spectrochemical analysis**. New Jersey: Prentice-Hall, 1988. 590.

INMETRO. **Orientação Sobre Validação De Métodos De Ensaios Químicos**. Rio de Janeiro: 24 p. 2007.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, I. **Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement**. Brasil: ABNT, 1993. 120.

ITO, R. et al. Improvement and validation the method using dispersive liquid-liquid microextraction with in situ derivatization followed by gas chromatography-mass spectrometry for determination of tricyclic antidepressants in human urine samples, **Journal of Chromatography B**, v. 879, 3714-3720, 2011.

IVANDINI, T. A. et al. Electrochemical detection of tricyclic antidepressant drugs by HPLC using highly boron-doped diamond electrodes. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 521, n. 1-2, p. 117-126, Mar 2002. ISSN 0022-0728.

JANKOVIC, J.; CLARENCE-SMITH, K. Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hyperkinetic movement disorders. **Expert Rev Neurother**, v. 11, n. 11, p. 1509-23, Nov 2011. ISSN 1744-8360

JINDAL, S. P.; LUTZ, T.; BAGCHI, S. P. Mass-spectrometric determination of tetrabenazine using a stable isotope-labeled analog as an internal standard. **Journal of Chromatography-Biomedical Applications**, v. 493, n. 2, p. 392-397, 1989. ISSN 0378-4347.

JINNO, K. et al. Sample preparation with fiber-in-tube solid-phase microextraction for capillary electrophoretic separation of tricyclic antidepressant drugs in human urine. **Electrophoresis**, v. 22, n. 17, p. 3785-3790, Oct 2001. ISSN 0173-0835.

JINNO, K.; KAWAZOE, M.; HAYASHIDA, M. Solid-phase microextraction coupled with microcolumn liquid chromatography for the analysis of amitriptyline in human urine. **Chromatographia**, v. 52, n. 5-6, p. 309-313, Sep 2000. ISSN 0009-5893.

JOHANSEN, K.; RASMUSSEN, K. E. Automated on-line dialysis for sample preparation and HPLC analysis of antidepressant drugs in human plasma. Inhibition of interaction with the dialysis membrane. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 16, n. 7, p. 1159-1169, Mar 1998. ISSN 0731-7085.

KARPINSKA, J.; STARCZEWSKA, B. Simultaneous LC determination of some antidepressants combined with neuroleptics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 29, n. 3, p. 519-525, Jul 2002. ISSN 0731-7085.

KOCAK, E.; CELEBIER, M.; ALTINOZ, S. Validation of Spectrophotometric Method to Quantify Venlafaxine Content in Tablets. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. 4, p. 1845-1848, Apr 2013. ISSN 0970-7077.

KOEL, M.; KALJURAND, M. Application of the principles of green chemistry in analytical chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v. 78, n. 11, p. 1993-2002, Nov 2006. ISSN 0033-4545.

KUSHNIR, M. et al. Analysis of gabapentin in serum and plasma by solid-phase extraction and gas chromatography mass spectrometry for therapeutic drug monitoring. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 23, n. 1, p. 1-6, JAN-FEB 1999 1999. ISSN 0146-4760.

LAASSIS, B.; AARON, J. J.; MAHEDERO, M. C. PHOTOCHEMICALLY INDUCED FLUORESCENCE DETERMINATION OF BIOMEDICALLY IMPORTANT PHENOTHIAZINES IN AQUEOUS-MEDIA AT DIFFERENT PH VALUES. **Analytica Chimica Acta**, v. 290, n. 1-2, p. 27-33, May 1994. ISSN 0003-2670.

LAKOWICZ, J. R. **Principles of fluorescence spectroscopy**. New York: Plenum, 1999. 698 ISBN 0306460939.

LEE, M.-R. et al. Solid-Phase Extraction in Amphetamine and Methamphetamine Analysis of Urine. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 21, p. 278-282, 1997.

LIN, S. C.; WHANG, C. W. Capillary electrophoretic separation of tricyclic antidepressants using a polymer-coated capillary and beta-cyclodextrin as an electrolyte additive. **Journal of Separation Science**, v. 31, n. 22, p. 3921-3929, Dec 2008. ISSN 1615-9306.

LOPEZ-FLORES, J.; CORDOVA, M.; MOLINA-DIAZ, A. Implementation of flow-through solid phase spectroscopic transduction with photochemically induced fluorescence: determination of thiamine. **Analytica Chimica Acta**, v. 535, n. 1-2, p. 161-168, Apr 2005. ISSN 0003-2670.

MAAFI, M. et al. Photochemically induced fluorescence investigation of a beta-cyclodextrin: Azure A inclusion complex and determination of analytical parameters. **Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 235-247, 1995 1995. ISSN 0923-0750.

MAHEDERO, M. C.; AARON, J. J. FLOW-INJECTION DETERMINATION OF SULFONAMIDES WITH FLUOROMETRIC OR PHOTOCHEMICAL FLUOROMETRIC DETECTION. **Analytica Chimica Acta**, v. 269, n. 2, p. 193-198, Nov 1992. ISSN 0003-2670.

MANSILLA, A. et al. HPLC determination of enoxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin with photoinduced fluorimetric (PIF) detection and multiemission

scanning Application to urine and serum, **Journal of Chromatography B**, v. 822, 185-193, 2005.

MARQUES, F. F. D.; DA CUNHA, A.; AUCELIO, R. Q. Laser induced fluorescence and photochemical derivatization for trace determination of camptothecin. **Talanta**, v. 83, n. 1, p. 256-261, Nov 2010. ISSN 0039-9140.

MARTINEZ, M. A.; DE LA TORRE, C. S.; ALMARZA, E. A comparative solid-phase extraction study for the simultaneous determination of fluoxetine, amitriptyline, nortriptyline, trimipramine, maprotiline, clomipramine, and trazodone in whole blood by capillary gas-liquid chromatography with nitrogen-phosphorus detection. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 27, n. 6, p. 353-358, Sep 2003. ISSN 0146-4760.

MASLANKA, A.; KRZEK, J. Densitometric high performance thin-layer chromatography identification and quantitative analysis of psychotropic drugs. **Journal of Aoac International**, v. 88, n. 1, p. 70-79, Jan-Feb 2005. ISSN 1060-3271.

MATTHEWS, C. et al. Determination of efavirenz, a selective non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in human plasma using HPLC with post-column photochemical derivatization and fluorescence detection. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 28, n. 5, p. 925-934, JUN 1 2002 2002. ISSN 0731-7085.

MATTHEWS, C.; WOOLF, E.; MATUSZEWSKI, B. Improved procedure for the the determination of rofecoxib in human plasma involving 96-well solid-phase extraction and fluorescence detection. **Journal of Chromatography a**, v. 949, n. 1-2, p. 83-89, MAR 8 2002 2002. ISSN 0021-9673.

MAWATARI, K. et al. Fluorometric determination of khellin in human urine and serum by high-performance liquid chromatography using postcolumn photoirradiation. **Analytical Sciences**, v. 19, n. 7, p. 1071-1073, Jul 2003. ISSN 0910-6340.

MEHVAR, R. et al. Direct injection High-Performance Liquid-Chromatography of tetrabenazine and its metabolite in plasma of humans and rats. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n. 10, p. 1006-1009, 1986. ISSN 0022-3549.

MISIUK, W.; PUZANOWSKA-TARASIEWIEZ, H. Spectrophotometric determination of some antidepressant drugs. **Analytical Letters**, v. 35, n. 7, p. 1163-1170, 2002. ISSN 0003-2719.

MOLINA-GARCIA, L. et al. Photo-Chemically Induced Fluorescence Determination of Tigecycline by a Stopped-Flow Multicommutated Flow-Analysis Assembly. **Analytical Letters**, v. 44, n. 1-3, p. 127-136, 2011. ISSN 0003-2719.

MUNKSGAARD, E. C. CONCENTRATIONS OF AMITRIPTYLINE AND ITS METABOLITES IN URINE, BLOOD AND TISSUE IN FATAL AMITRIPTYLINE POISONING. **Acta Pharmacologica Et Toxicologica**, v. 27, n. 2-3, p. 129-&, 1969 1969. ISSN 0001-6683.

NAMIESNIK, J. Green analytical chemistry - **Some remarks**. **Journal of Separation Science**, v. 24, n. 2, p. 151-153, FEB 2001 2001. ISSN 1615-9314.

NIAURA, R.; JONES, C.; KIRKPATRICK, P. Varenicline. **Nat Rev Drug Discov**, v. 5, n. 7, p. 537-8, Jul 2006. ISSN 1474-1776.

NIDES, M. et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. **Am J Health Behav**, v. 32, n. 6, p. 664-75, 2008 Nov-Dec 2008. ISSN 1087-3244.

NIEDER, M.; JAEGER, H. QUANTIFICATION OF TAMOXIFEN AND N-DESMETHYLTAMOXIFEN IN HUMAN-PLASMA BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID-CHROMATOGRAPHY, PHOTOCHEMICAL-REACTION AND FLUORESCENCE DETECTION, AND ITS APPLICATION TO BIOPHARMACEUTIC INVESTIGATIONS. **Journal of Chromatography-Biomedical Applications**, v. 413, p. 207-217, JAN 23 1987 1987. ISSN 0378-4347.

OBACH, R. S. et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. **Drug Metab Dispos**, v. 34, n. 1, p. 121-30, Jan 2006. ISSN 0090-9556.

ONDO, W. G. et al. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease - Associated chorea. **Clinical Neuropharmacology**, v. 25, n. 6, p. 300-302, 2002. ISSN 0362-5664.

ONDO, W. G.; HANNA, P. A.; JANKOVIC, J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: Assessment by randomized videotape protocol. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 8, p. 1279-1281, Aug 1999. ISSN 0002-953X.

OSORIO, A. C. P. et al. Spectrofluorimetric determination of tetrabenazine after photochemical derivatization in basic medium, **Spectrochimica Acta Part A**, v.100, 166 – 170, 2013.

PACHECO, W. F. et al. Fluorimetric determination of cyclofenil using photochemical derivatization. **Talanta**, v. 74, n. 5, p. 1442-1449, Feb 2008. ISSN 0039-9140.

PAPOUTISIS, I. et al. A fully validated method for the simultaneous determination of 11 antidepressant drugs in whole blood by gas chromatography – mass spectrometry, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 70, 557-562, 2012.

PASSOS, M. L. C. et al. A reagent-free method based on a photo-induced fluorimetry in a sequential injection system. **Talanta**, v. 84, n. 5, p. 1309-1313, Jun 2011. ISSN 0039-9140.

PATEL, S. K.; PATEL, N. J. TLC Determination of Amitriptyline HCl, Trifluoperazine HCl, Risperidone and Alprazolam in Pharmaceutical Products. **Chromatographia**, v. 69, n. 3-4, p. 393-396, Feb 2009. ISSN 0009-5893.

PENA, A. et al. Photo-induced fluorescence of magnesium derivatives of tetracycline antibiotics in wastewater samples. **Journal of Hazardous Materials**, v. 179, n. 1-3, p. 409-414, JUL 15 2010 2010. ISSN 0304-3894.

PEREZ-RUIZ, T. et al. Flow injection fluorimetric determination of L-dopa and dopamine based on a photochemical inhibition process. **Microchimica Acta**, v. 158, n. 3-4, p. 299-305, MAY 2007 2007. ISSN 0026-3672.

PETERSEN, N. J. et al. On-chip electromembrane extraction for monitoring drug metabolism in real time by electrospray ionization mass spectrometry. **Analyst**, v. 137, n. 14, p. 3321-3327, 2012. ISSN 0003-2654.

PETRUCZYNIK, A. et al. Analysis of selected anti-depressive drugs by high performance thin-layer chromatography. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 31, n. 13, p. 1913-1924, 2008. ISSN 1082-6076.

PIMENTA, A.; ARAUJO, A.; MONTENEGRO, M. Simultaneous potentiometric and fluorimetric determination of diclofenac in a sequential injection analysis system. **Analytica Chimica Acta**, v. 470, n. 2, p. 185-194, OCT 16 2002 2002. ISSN 0003-2670.



PONCIANO, C. R. et al. Dissociation of fast ions analyzed by time-of-flight. **Brazilian Journal of Physics**, v. 31, n. 3, p. 514-517, Sep 2001. ISSN 0103-9733.

PONCIANO, C. R.; SILVEIRA, E. F. D. **Desenvolvimento de espectrômetros de massa por tempo de voo para PDMS e MALDI: aplicações de PDMS em compostos não voláteis**. 1996. 216 (Doutorado). Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

PORTA, M. et al. Tourette's syndrome and role of tetrabenazine - Review and personal experience. **Clinical Drug Investigation**, v. 28, n. 7, p. 443-459, 2008. ISSN 1173-2563.

PUJERI, S. S.; KHADER, A. M.; SEETHARAMAPPA, J. Stress degradation studies on varenicline tartrate and development of a validated stability-indicating HPLC method. **Sci Pharm**, v. 80, n. 1, p. 115-26, 2012. ISSN 2218-0532.

Quantitative Micro Software, LLC. **EViews 6 User's Guide 1**. California, 2007. Disponível em: [www.eviews.com](http://www.eviews.com).

RANI, S. et al. Quantification of tricyclic and nontricyclic antidepressants in spiked plasma and urine samples using microextraction in packed syringe and analysis by LC and GC-MS, **Chromatographia**, v. 74, 235-242, 2011.

REZAZADEH, M. et al. Electromembrane surrounded solid phase microextraction: A novel approach for efficient extraction from complicated matrices. **Journal of Chromatography A**, v. 1280, p. 16-22, Mar 2013. ISSN 0021-9673.

ROBERTS, M. S. et al. Determination of therapeutic plasma-concentrations of tetrabenazine and an active metabolite by High-Performance Liquid-Chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 226, n. 1, p. 175-182, 1981. ISSN 0021-9673.

SAN ANDRES, M. P. et al. Quantitation of tricyclic antidepressant drugs based on the formation of mixed aggregates with surfactants. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, n. 7, p. 821-826, Jul 1998. ISSN 0022-3549.

SANTOS-NETO, A. J. et al. Simultaneous analysis of five antidepressant drugs using direct injection of biofluids in a capillary restricted-access media-liquid chromatography-tandem mass spectrometry system. **Journal of Chromatography A**, v. 1189, n. 1-2, p. 514-522, May 2008. ISSN 0021-9673.

SEVY, E. T. et al. Competition between photochemistry and energy transfer in ultraviolet-excited diazabenzenes. I. Photofragmentation studies of pyrazine at 248 nm and 266 nm, **Journal of Chemical Physics**, v. 112, n. 113, 5829-5843, 2000.

SHEN, Y. A. et al. Validated LC-MS (ESI) assay for the simultaneous determination of amitriptyline and its metabolite nortriptyline in rat plasma: Application to a pharmacokinetic comparison. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 53, n. 3, p. 735-739, Nov 2010. ISSN 0731-7085.

SHENG, J. et al. Rapid ultraviolet monitoring of multiple psychotropic drugs with a renewable microfluidic device. **Analytica Chimica Acta**, v. 679, n. 1-2, p. 1-6, Oct 2010. ISSN 0003-2670. Disponível em: <<Go to

SHINTANI, H. Solid-Phase Extraction of a Carcinogen, 4,4'-Methylenedianiline, in Serum. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 15, n. 4, p. 198-201, 1990.

SKOOG, D. A.; HOLLER, J. F.; NIEMAN, T. A. **Principios de Análisis Instrumental**. España: McGraw-Hill/ Interamericana de España, S.A.U., 2001. 1028.

SOTOMAYOR, M. et al. APPLICATION AND ADVANCES IN THE LUMINESCENCE SPECTROSCOPY IN PHARMACEUTICAL ANALYSES. **Quimica Nova**, v. 31, n. 7, p. 1755-U192, 2008. ISSN 0100-4042.

STOVE, C. P. et al. Fatality following a suicidal overdose with varenicline. **Int J Legal Med**, v. 127, n. 1, p. 85-91, Jan 2013. ISSN 1437-1596.

SUPPAN, P. **Principles of photochemistry**. London: Chemical Society, 1973.

TEMESI, D. et al. The stability of amitriptyline N-oxide and clozapine N-oxide on treated and untreated dry blood spot cards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 76, p. 164-168, Mar 2013. ISSN 0731-7085.

THOMPSON, M.; ELLISON, S.; WOOD, R. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis - (IUPAC technical report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 835-855, MAY 2002 2002. ISSN 0033-4545.

UNCETA, N. et al. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in wastewaters by dual solid-phase microextraction coupled to liquid chromatography electrospray ionization ion trap mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 20, p. 3392-3399, May 2010. ISSN 0021-9673.

VALVERDE, R. et al. Determination of tetracyclines in surface water by partial least squares using multivariate calibration transfer to correct the effect of solid phase preconcentration in photochemically induced fluorescence signals. **Analytica Chimica Acta**, v. 562, n. 1, p. 85-93, MAR 9 2006 2006. ISSN 0003-2670.

WANG, C. Y. et al. Nanomolar detection of amitriptyline by potentiometry with ion exchanger based PVC membrane ISEs. **Electroanalysis**, v. 15, n. 8, p. 709-714, Jun 2003. ISSN 1040-0397.

WEEDON, A. C.; WONG, D. F. THE PHOTOCHEMISTRY OF INDOMETHACIN. **Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry**, v. 61, n. 1, p. 27-33, Sep 1991. ISSN 1010-6030.

WELLS, C. H. J. **Introduction to molecular photochemistry**. London: Chapman and Hall, 1972.

WIETECHKA-POSLUSZNY, R. et al. Application of microextraction by packed sorbent to isolation of psychotropic drugs from human serum. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 402, n. 7, p. 2249-2257, Mar 2012. ISSN 1618-2642.

WOZNIAKIEWICZ, M. et al. Microwave-assisted extraction of tricyclic antidepressants from human serum followed by high performance liquid chromatography determination. **Journal of Chromatography A**, v. 1190, n. 1-2, p. 52-56, May 2008. ISSN 0021-9673.

WU, S. M. et al. Determination of amitriptyline and nortriptyline in spiked plasma by capillary zone electrophoresis with beta-cyclodextrin. **Analytica Chimica Acta**, v. 413, n. 1-2, p. 125-129, May 2000. ISSN 0003-2670.

YATES, P. Photochemistry of cyclic ketones in solution. **Pure and applied chemistry**, v. 16, n. 1, 1968.

YAZDI, A. S.; RAZAVI, N. Separation and Determination of Amitriptyline and Nortriptyline in Biological Samples Using Single-Drop Microextraction with GC. **Chromatographia**, v. 73, n. 5-6, p. 549-557, Mar 2011. ISSN 0009-5893.

YAZDI, A. S.; RAZAVI, N.; YAZDINEJAD, S. R. Separation and determination of amitriptyline and nortriptyline by dispersive liquid-liquid microextraction combined with gas chromatography flame ionization detection. **Talanta**, v. 75, n. 5, p. 1293-1299, Jun 2008. ISSN 0039-9140.

YERO, T.; REY, J. A. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-Approved Treatment Option For Huntington's Disease-Related Chorea. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 33, n. 12, p. 690-694, 2008.

YOSHIDA, H. et al. Highly selective and sensitive determination of tricyclic antidepressants in human plasma using high-performance liquid chromatography with post-column tris(2,2'-bipyridyl) ruthenium(III) chemiluminescence detection. **Analytica Chimica Acta**, v. 413, n. 1-2, p. 137-145, May 2000. ISSN 0003-2670.

## Anexo A: Resumo de métodos analíticos para determinação de AMT conjuntamente com outros medicamentos


Analito(s) / aplicação	Tratamento amostra	de	Técnica analítica	LD (AMT)	Referência
Medicamentos básicos em sangue humano post-mortem	Precipitação proteínas	de	UPLC-MS/MS	1,1 ng/mL	Amundsen et al., 2013
Antidepressivos tricíclicos em medicamentos	Filtração		Titração fotométrica	>0,08 mg/L	San Andres et al., 1998
Medicamentos biológicos fortificados	Fluidos SPME		GC-FID	1 ng/mL	Rezazadeh et al., 2013
Óxidos de AMT e clorazepine em cartelas com sangue seco ( <i>dried blood spot cards</i> )	Precipitação proteínas	de	HPLC-MS/MS	$2 \times 10^{-7}$ mol/L	Temesi et al., 2013
Substâncias psicotrópicas em soro humano fortificado	SPME		HPLC-DAD	0,05 µg/mL	Wietecha-Posluszny et al., 2012
Antidepressivos tricíclicos em soro e urina fortificados	Microextração fibra oca em três fases	em	HPLC-DAD GC-MS	> 0,08 µg/L 0,04 µg/L	Ghambarian, Yamini e Esrafilii, 2012
Metabolismo da AMT in vitro por microsomas de fígado de rato	Extração em chip e eletromembrana		ESI-MS	10 µM	Petersen et al., 2012
Antidepressivos e antipsicóticos em soro humano	Precipitação proteínas	de	UPLC-MS/MS	$5 \times 10^{-9}$ mol L <sup>-1</sup>	Hasselstrom, 2011
AMT e metabólito em plasma humano para estudo de bioequivalência	SPE		HPLC-MS/MS	0,370 ng/mL	Bhatt, Shah e Shivprakash, 2010
Análise de substâncias psicotrópicas em plasma humano	SPE		CE-UV (Dispositivo microfluidico)	51 ng/mL	Sheng et al., 2010
Plasma humano fortificado	Extração mediante eletromembrana		HPLC-MS	0,4 ng/mL	Eibak et al., 2010
Medicamentos em esgoto e águas tratadas	Microextração em duas fases sólidas	em	HPLC-MS	0,5 ng/mL	Unceta et al., 2010
Antidepressivos tricíclicos em plasma fortificado	Microextração fibra oca	em	CE-UV	0,02 µM	Lin e Whang, 2008
Antidepressivos em urina, água e plasma fortificados	Comutação colunas	de	HPLC-MS/MS	1 ng/mL	Santos-Neto et al., 2008
AMT e doxepina em soro fortificado	SPE		HPTLC	0,019 mg/mL	Petruczynik et al., 2008
AMT e nortriptilina em urina fortificada	Microextração gota	por	GC-MS	0,03 ug/mL	Yazdi e Razavi, 2011
Antidepressivos tricíclicos em soro humano fortificado	Precipitação proteínas	de	CE	5 e 10 ng/mL	Acedo-Valenzuela et al., 2006
AMT, tramadol e metabolitos em tecidos humanos post-mortem	Precipitação proteínas	de	GC-MS GC-NDP	0,2 mg/L	Bynum et al., 2005

## Anexo A: continuação

Analito(s) / aplicação	Tratamento de amostra	Técnica analítica	LD (AMT)	Referência
AMT e metabólito em plasma humano	Precipitação de proteínas	CZE	2 ng/mL	Chen et al., 2004
Amitriptilina e perfenazina em medicamento	Filtração	HPLC-UV e PLS	Não informado	Escuder-Gilbert et al., 2004
AMT e outros antidepressivos em medicamentos	Filtração	ESI-MS	10 ng/ mL	Borges e Henion, 2005
Antidepressivos em sangue humano fortificado	SPE	GC e HPLC-NPD	> 8 ng/mL	Martinez, De La Torre e Almarza, 2003
Amostras simuladas de AMT em água	Filtração	Potenciometria	5 x10-9 mol L-1	Wang et al., 2003
Antidepressivos tricíclicos em água	Filtração	CZE-UV	Não informado	Dell'aquila, 2002
Antidepressivos e neurolépticos em medicamentos	Filtração	HPLC-UV	0,443 ug/mL	Karpinska e Starczewska, 2002
Antidepressivos tricíclicos em medicamentos	Filtração	HPLC, detecção eletroquímica	1,63 x10-7 mol L-1	Ivandini et al., 2002
Amitriptilina e desipramina em albumina humana fortificada	N.I.	Espectrofotometria	1,6 ug/mL*	Misiuk e Puzanowska-Tarasiewicz, 2002
Amitriptilina em urina humana	SPME	CE	88 ng/mL	Jinno et al., 2001
Amitriptilina e metabólito em leite humano fortificado	SPE	HPLC-DAD	1,9 ng/mL	Caubet et al., 2001
Amitriptilina e metabólito em plasma humano fortificado	Extração líquido - líquido	CZE-UV	60 ng/ mL	Wu et al., 2000
Amitriptilina e metabólito em sangue de rato após administração de dose aguda	SPE	GC acoplado a detector termoionico específico GC-MS	0,1 ug/mL*	Baeck et al., 2000
Amitriptilina ou imipramina em plasma humano	Precipitação de proteínas	HPLC-CL	137 fmol/ 20uL	Yoshida et al., 2000
Amitriptilina em urina humana	SPME	HPLC-UV	3 ng/mL	Jinno, Kawazoe e Hayashida, 2000
Antidepressivos tricíclicos em plasma fortificado	Extração líquido - líquido	HPLC-DAD	5 ng/mL	Aymard et al., 1997

\* Caso o LD não tenha sido reportado, colocou-se a menor concentração reportada. HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência, CE: eletroforese capilar, CZE: eletroforese capilar por zona, GC: cromatografia de gases, MS: espectrometria de massas, DAD: detecção por arranjo de diodos, CL: Detecção por quimioluminescência, UV: Detecção por absorvância, NDP: detecção de nitrogênio-fósforo; CE: eletroforese capilar; CZE: eletroforese capilar PLS: mínimos quadrados parciais. LD: limite de detecção.. ESI: ionização em eletrospray, SPME: Microextração em fase sólida, SPE: extração em fase sólida

## Anexo B: Certificados de calibração de equipamentos



### Certificado de Calibração

*Calibration Certificate issued by IFM*

Rede Brasileira de Calibração  
Laboratório de Calibração Acreditado pela CGCRE/INMETRO de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 17025, sob o N° 0059



Certificado Número: <i>Certificate Number</i>	Cliente <i>Customer</i>	Data de Emissão: <i>Issued on</i>	Página <i>Page</i>
MA-0176/11	071614/01	02/03/2011	02/02

**FOLHA DE RESULTADOS**

ERRO DE EXCENTRICIDADE NAS RESPECTIVAS FAIXAS DE ESCALA

Carga Utilizada <i>POSIÇÃO SUJEITO</i>	50g	1ª Faixa	2ª Faixa	3ª Faixa	4ª Faixa
1	0,00000				
2	0,00001				
3	0,00003				
4	-0,00001				
5	0,00000				

Valor Nominal	RESULTADOS DA CALIBRAÇÃO				
	Antes do ajuste	Média das Leituras	Erro	NP	Incerteza
1 mg		1,00 mg	0,00 mg	2,43	0,02 mg
10 mg		10,00 mg	0,00 mg	2,43	0,02 mg
100 mg		100,00 mg	0,00 mg	2,21	0,02 mg
500 mg		499,99 mg	-0,01 mg	2,00	0,02 mg
1 g		0,99997 g	-0,00003 g	2,00	0,00003 g
2 g		2,00000 g	0,00000 g	2,8*	0,00006 g
5 g		5,00000 g	0,00000 g	2,00	0,00003 g
10 g		9,99999 g	-0,00004 g	2,00	0,00004 g
20 g		19,99993 g	-0,00007 g	2,00	0,00005 g
50 g		49,99994 g	-0,00006 g	2,00	0,00009 g
100 g		99,99998 g	-0,00002 g	2,00	0,0002 g
200 g		199,99997 g	-0,00003 g	2,00	0,0004 g



Laboratório de  
Caracterização de Fluidos  
Rua Marquês de São Vicente 225 - Gávea  
Rio de Janeiro, RJ 22453-900



Tel: (21) 3527-1173  
Fax: (21) 3527-1165  
e-mail: lcf@mec.puc-rio.br  
http://www.mec.puc-rio.br/prof/pnendes/pageshtmlcf.html

### CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO n° VOL-010/07

CAL 0108

#### DADOS DO CLIENTE

Nome: LEEA/Departamento de Química/PUC-Rio  
Endereço: Rua Marquês de São Vicente 225 - Gávea  
Rio de Janeiro, RJ 22451-900

N° O.S.: 001/07

Objeto: **balão**  
Tipo do objeto: **volumétrico**  
Fabricante: -  
N° identificação: 10  
Código Cliente: -  
Temp. de referência: 20°C  
Capacidade nominal: 10 mL  
Valor de uma divisão: -



#### DADOS DA CALIBRAÇÃO

Método: Segundo o Procedimento Interno PR-003 revisão 03, baseado na norma ABNT MB-3119, que consiste em determinar o peso do volume de água deionizada contido ou transferido.

Dados Ambientais:	Temp.	20.3°C	Umidade	61%	Pressão	762 mmHg
Picnômetro:	n° ident.	F523	n° cert.	VOL-873/06	LCF/DEM/PUC-Rio	
Termômetro:	n° ident.	MT507P000271 - Sensor 01	n° cert.	TE-2375/06	IFM	
Balança 1:	n° ident.	D2641118300117	n° cert.	DIMCI 0674/2006	INMETRO	
Balança 2:	n° ident.	-	n° cert.	-	-	
Higrômetro:	n° ident.	21815	n° cert.	LTR 1702/05	VISOMES	
Barômetro:	n° ident.	0221	n° cert.	DIMCI 0163/2005	INMETRO	

#### RESULTADOS OBTIDOS

volume nominal (mL)	volume a 20°C (mL)	U (mL)	k
10	9.992	0.003	2.11

U representa a incerteza expandida, e k o fator de abrangência.

Data da calibração: 09/01/07  
Data da emissão: 18/01/07

Assinatura Autorizada: Paulo Roberto de Souza Mendes  
Gerente Técnico

OBS: • Original c/ 01 cópia. • Este certificado atende aos requisitos de acreditação do Cgcre/Inmetro, que avaliou a competência de medição do laboratório e comprovou sua rastreabilidade a padrões nacionais de medida. • Estes resultados se referem exclusivamente ao objeto descrito acima sob as condições especificadas, não sendo extensivos a quaisquer lotes. • Não é permitida sua reprodução parcial. • A incerteza expandida relatada corresponde a um nível de confiança de aproximadamente 95%.

Folha n°1/1



Laboratório de  
**Caracterização de Fluidos**  
 Rua Marquês de São Vicente 225 - Gávea  
 Rio de Janeiro, RJ 22451-900



Tel: (21) 3527-1173  
 Fax: (21) 3527-1165  
 e-mail: lcf@puc-rio.br

**CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO n° MVO-017/08**

**DADOS DO CLIENTE**

Nome: **LEEA/Departamento de Química/PUC-Rio**  
 Endereço: **Rua Marquês de São Vicente 225 - Gávea**  
**Rio de Janeiro, RJ 22453-900**

N° O.S.: **040/08**

Objeto: **micropipeta**  
 Tipo do objeto: **deslocamento de ar**  
 Fabricante: **HT**  
 N° identificação: **846050979**  
 Código Cliente: **-**  
 Temp. de referência: **20°C**  
 Capacidade nominal: **200 µL**  
 Valor uma divisão: **0,200 µL**  
 Fabricante das ponteiros: **HT**  
 Modo de pipetagem: **Normal**



**DADOS DA CALIBRAÇÃO**

Método: Segundo o Procedimento Interno PR-006, baseado na norma ISO 8655, que consiste em determinar o peso do volume de água desionizada contido ou transferido.

Dados Ambientais:	Temp.	20,1°C	Umidade	60%	Pressão	1025 hPa
Picnômetro:	n° ident.	50931/04	n° cert.	RBC 2639/05	PÓLIMATE	
Termômetro:	n° ident.	MT507P000271 - Sensor 01	n° cert.	TE-1778/08	IFM	
Balança 1:	n° ident.	1122200582	n° cert.	2008989	EBM	
Balança 2:	n° ident.	D2641118300117	n° cert.	2008988	EBM	
Higrômetro:	n° ident.	21815	n° cert.	LV 11317/07	VISOMES	
Barômetro:	n° ident.	0221	n° cert.	DMCI 0163/2005	INMETRO	

**RESULTADOS OBTIDOS**

volume nominal (µL)	volume a 20°C (µL)	U (µL)	k
20	20,10	0,07	2,32
100	100,5	0,2	2,20
200	200,8	0,9	2,28

U representa a incerteza expandida, e k o fator de abrangência.

Data da calibração: 16/09/08  
 Data da emissão: 16/09/08

Assinatura Autorizada: **Paulo Roberto de Souza Mendes**  
 Gerente Técnico

OBS: • Original c/ 01 cópia. • Este certificado atende aos requisitos de acreditação do Cgcre/Inmetro, que avaliou a competência de medição do laboratório e comprovou sua rastreabilidade a padrões nacionais de medida. • Estes resultados se referem exclusivamente ao objeto descrito acima sob as condições especificadas, não sendo extensivos a quaisquer lotes. • Não é permitida sua reprodução parcial. • A incerteza expandida relatada corresponde a um nível de confiança de aproximadamente 95%.

Folha n°1/1

**Cópia Controlada**





Laboratório de  
Caracterização de Fluidos  
Rua Marquês de São Vicente 225 - Gávea  
Rio de Janeiro, RJ 22451-900

**LCF**  
DEMPUC-RIO

Tel: (21) 3527-1173  
Fax: (21) 3527-1165  
e-mail: lcf@puc-rio.br

**CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO n° MVO-016/08**

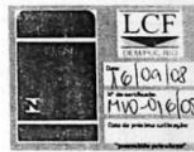
CAL 0102

**DADOS DO CLIENTE**

Nome: **LEEA/Departamento de Química/PUC-Rio**  
Endereço: **Rua Marquês de São Vicente 225 - Gávea**  
**Rio de Janeiro, RJ 22453-900**

N° O.S.: **040/08**

Objeto: **micropipeta**  
Tipo do objeto: **deslocamento de ar**  
Fabricante: **HT**  
N° identificação: **846062386**  
Código Cliente: **-**  
Temp. de referência: **20°C**  
Capacidade nominal: **1000 µL**  
Valor uma divisão: **2,000 µL**  
Fabricante das ponteiros: **HT**  
Modo de pipetagem: **Normal**



**DADOS DA CALIBRAÇÃO**

Método: Segundo o Procedimento interno PR-006, baseado na norma ISO 8655, que consiste em determinar o peso do volume de água deionizada contido ou transferido.

Dados Ambientais:	Temp.	20,0°C	Umidade	59%	Pressão	1025 hPa
Picnômetro:	n° ident.	50931/04	n° cert.	RBC 2639/05	POLIMATE	
Termômetro:	n° ident.	MT507P000271 - Sensor 01	n° cert.	TE-1778/08	IFM	
Balança 1:	n° ident.	1122200582	n° cert.	2008989	EBM	
Balança 2:	n° ident.	D2641118300117	n° cert.	2008988	EBM	
Higrômetro:	n° ident.	21815	n° cert.	LV 11317/07	VISOMES	
Barômetro:	n° ident.	0221	n° cert.	DIMC 0163/2005	INMETRO	

**RESULTADOS OBTIDOS**

volume nominal (µL)	volume a 20°C (µL)	U (µL)	k
100	98,89	0,05	2,25
500	498,9	0,9	2,28
1000	1000	2	2,11

U representa a incerteza expandida, e k o fator de abrangência.

Data da calibração: 16/09/08  
Data da emissão: 16/09/08

Assinatura Autorizada: **Paulo Roberto de Souza Mendes**  
Gerente Técnico

OBS: • Original c/ 01 cópia. • Este certificado atende aos requisitos de acreditação do Cgcre/Inmetro, que avaliou a competência de medição do laboratório e comprovou sua rastreabilidade a padrões nacionais de medida. • Estes resultados se referem exclusivamente ao objeto descrito acima sob as condições especificadas, não sendo extensivos a quaisquer lotes. • Não é permitida sua reprodução parcial. • A incerteza expandida relatada corresponde a um nível de confiança de aproximadamente 95%.

Folha n°1/1

Cópia Controlada

## ANEXO C: Desenhos experimentais preliminares para a otimização das variáveis de fotoderivação da TBZ e AMT

### C1: Desenho experimental do composto central para otimização das variáveis de fotoderivação da TBZ

Tabela C1: Pontos experimentais e resultados do CCD preliminar para otimização das variáveis de fotoderivação da TBZ

No.	Concentração de NaOH (mol L <sup>-1</sup> )	Tempo de UV (min)	Intensidade
1	0,5	18	67,1
2	0,3	30	82,5
3	0,7	30	82,53
4	0,22	60	91,94
5	0,5	60	98,09
6	0,78	60	70,45
7	0,3	90	92,17
8	0,7	90	68,53
9	0,5	102	68,91
10	0,5	60	99,64
11	0,5	60	101,25

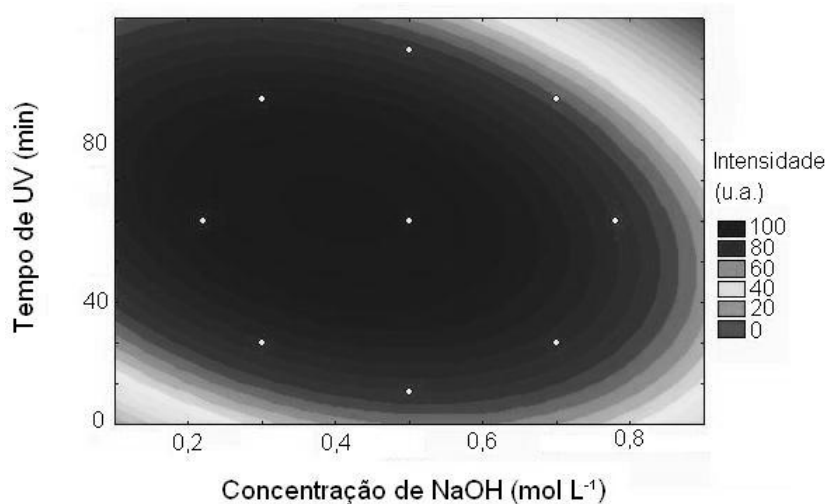


Figura C1: Diagrama de contorno do CCD para otimizar as variáveis de fotoderivação da TBZ

## C2: Desenho experimental do composto central para otimização das variáveis de fotoderivação da AMT

Tabela C2: Pontos experimentais e resultados do CCD intermediário para otimização das variáveis de fotoderivação da AMT

No.	Concentração de HCl (mol L <sup>-1</sup> )	Tempo de UV (min)	Intensidade (u.a.)
1	0,05	20	134,37
2	0,05	60	273,63
3	0,15	20	125,95
4	0,15	60	69,18
5	0,1	40	213,18
6	0,1	40	212,14
7	0,1	40	207,22
8	0,1	12	58,16
9	0,1	68	96,26
10	0,03	40	283,05
11	0,17	40	102,76

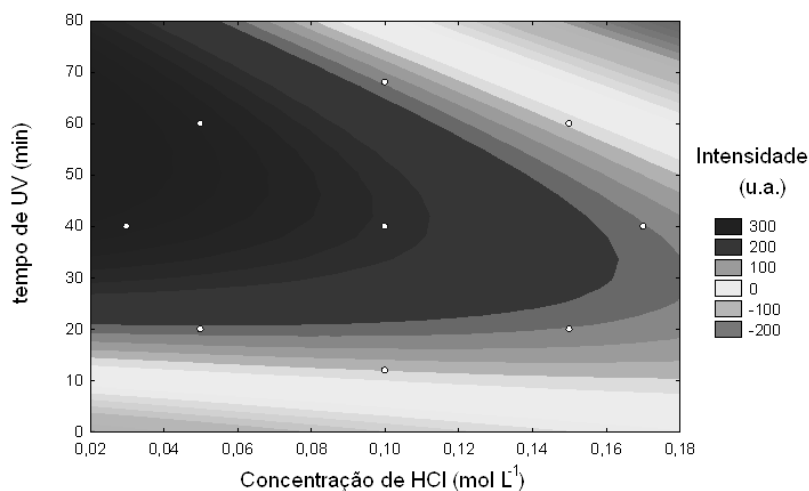


Figura C2: Diagrama de superfície do desenho experimental intermediário para otimizar as variáveis de fotoderivação da AMT

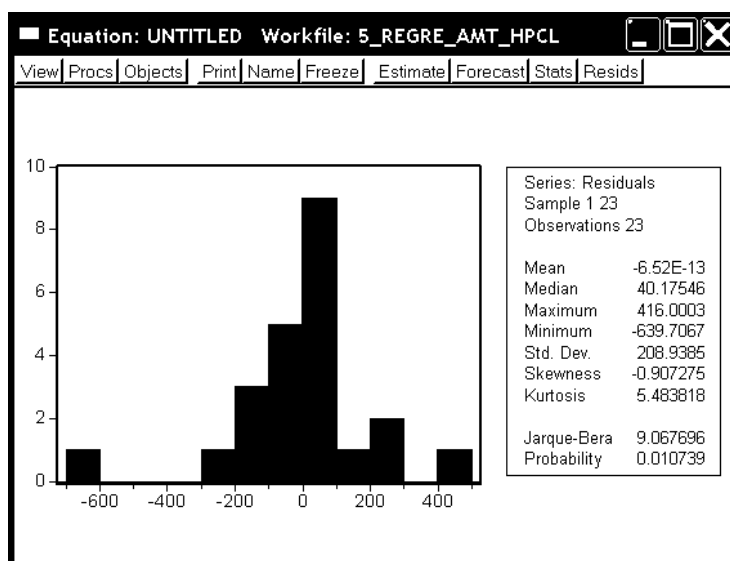
## ANEXO D: Análises de regressão das curvas analíticas dos métodos desenvolvidos

**D1: Análise de regressão da curva que relaciona a concentração de TBZ com a intensidade fluorescente do fotoderivado (método espectrofluorimétrico para determinação indireta de TBZ)**

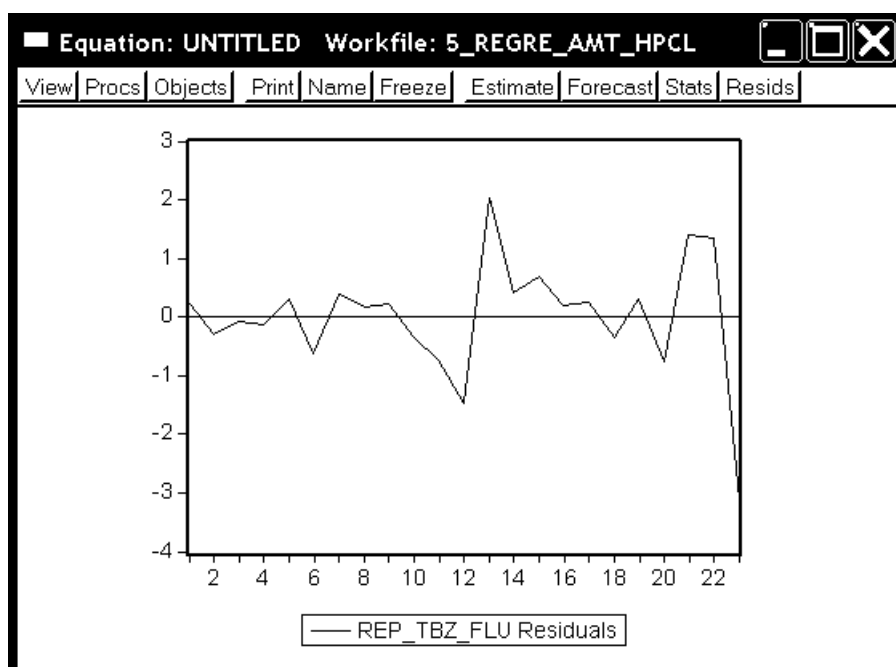
### Resultados da regressão

Equation: UNTITLED Workfile: 5_REGRE_AMT_HPCL				
View Procs Objects Print Name Freeze Estimate Forecast Stats Resids				
Dependent Variable: REP_TBZ_FLU				
Method: Least Squares				
Date: 09/05/13 Time: 02:08				
Sample(adjusted): 1 23				
Included observations: 23 after adjusting endpoints				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-34.35101	62.45049	-0.550052	0.5881
ML_TBZ_FLU	7.12E+08	12585840	56.59622	0.0000
R-squared	0.993487	Mean dependent var	2440.155	
Adjusted R-squared	0.993176	S.D. dependent var	2588.900	
S.E. of regression	213.8554	Akaike info criterion	13.65142	
Sum squared resid	960416.5	Schwarz criterion	13.75016	
Log likelihood	-154.9913	F-statistic	3203.132	
Durbin-Watson stat	1.972305	Prob(F-statistic)	0.000000	

### Histograma de resíduos



### Gráfico de Resíduos

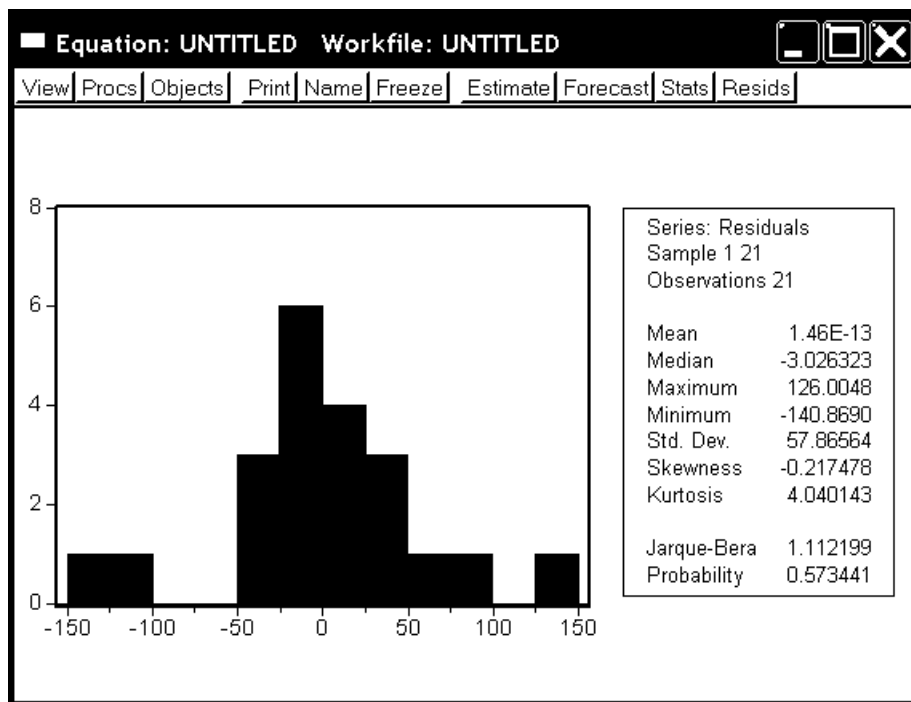


**D2: Análise dos dados da curva que relaciona a concentração da AMT com a fluorescência (método para determinação indireta da AMT por espectrofluorimetria após derivatização fotoquímica)**

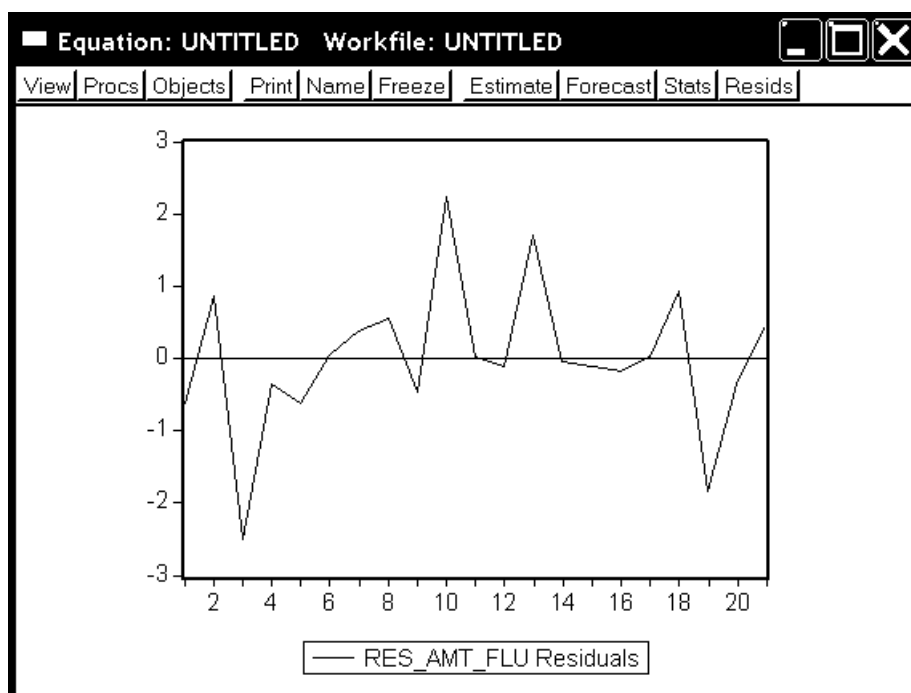
*Dados de regressão:*

Equation: UNTITLED Workfile: UNTITLED				
View Procs Objects Print Name Freeze Estimate Forecast Stats Resids				
Dependent Variable: RES_AMT_FLU				
Method: Least Squares				
Date: 09/05/13 Time: 01:50				
Sample(adjusted): 1 21				
Included observations: 21 after adjusting endpoints				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-48.56244	20.73156	-2.342440	0.0302
ML_AMT_FLU	2.94E+08	5373697.	54.67280	0.0000
R-squared	0.993684	Mean dependent var		836.3203
Adjusted R-squared	0.993351	S.D. dependent var		728.1003
S.E. of regression	59.36890	Akaike info criterion		11.09581
Sum squared resid	66968.65	Schwarz criterion		11.19529
Log likelihood	-114.5060	F-statistic		2989.115
Durbin-Watson stat	2.366711	Prob(F-statistic)		0.000000

### Histograma de resíduos



### Gráfico de resíduos

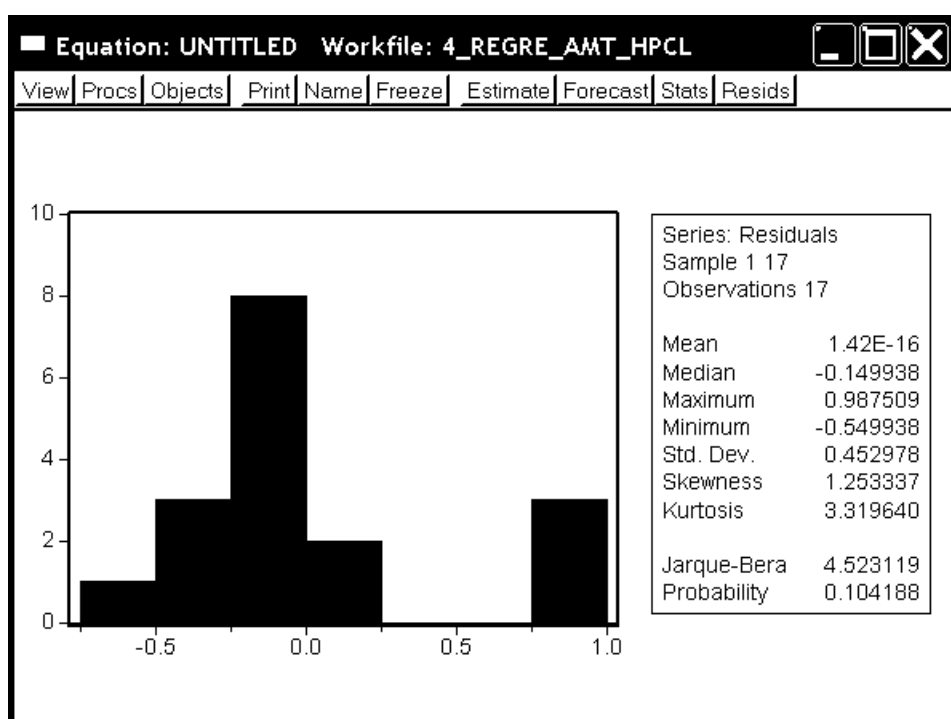


**D3: Análise dos dados da curva que relaciona a concentração da AMT com a área de pico (método para determinação indireta da AMT por HPLC e detecção por fluorescência após derivatização fotoquímica)**

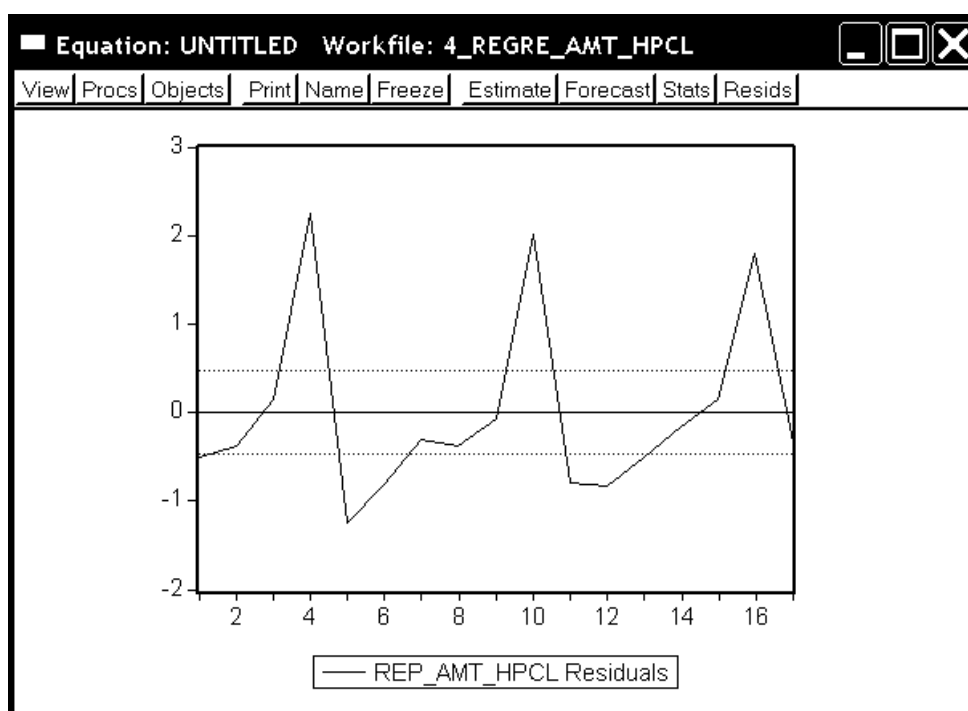
*Dados de regressão*

Equation: UNTITLED Workfile: 4_REGRE_AMT_HPCL				
View Procs Objects Print Name Freeze Estimate Forecast Stats Resids				
Dependent Variable: REP_AMT_HPCL				
Method: Least Squares				
Date: 09/05/13 Time: 01:58				
Sample(adjusted): 1 17				
Included observations: 17 after adjusting endpoints				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	0.554192	0.147445	3.758632	0.0019
ML_AMT_HPCL	6158298.	128053.2	48.09172	0.0000
R-squared	0.993556	Mean dependent var		5.082353
Adjusted R-squared	0.993127	S.D. dependent var		5.642943
S.E. of regression	0.467834	Akaike info criterion		1.428723
Sum squared resid	3.283026	Schwarz criterion		1.526749
Log likelihood	-10.14415	F-statistic		2312.814
Durbin-Watson stat	2.199064	Prob(F-statistic)		0.000000

*Histograma de resíduos*



## Gráfico de resíduos



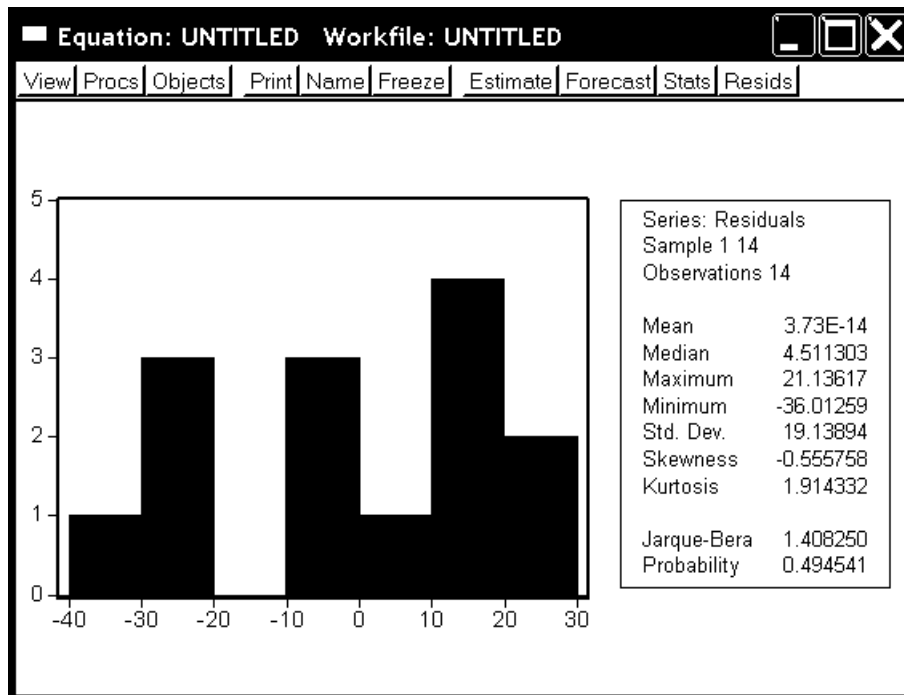
**D4: Análise de regressão para a curva que relaciona a concentração da VRN e a fluorescência (método indireto para determinar VRN por espectrofluorimetria após derivatização fotoquímica)**

## Dados de regressão

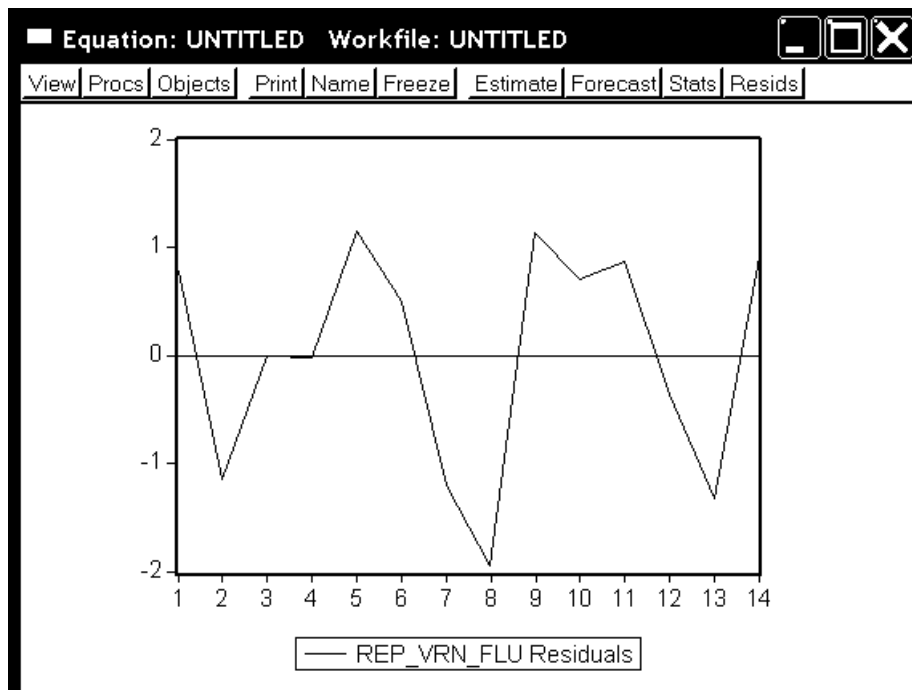
Equation: UNTITLED Workfile: UNTITLED				
View Procs Objects Print Name Freeze Estimate Forecast Stats Resids				
Dependent Variable: REP_VRN_FLU				
Method: Least Squares				
Date: 09/05/13 Time: 01:42				
Sample(adjusted): 1 14				
Included observations: 14 after adjusting endpoints				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-0.987147	8.156906	-0.121020	0.9057
ML_VRN_FLU	6.50E+08	15312903	42.46220	0.0000
R-squared	0.993389	Mean dependent var		261.4229
Adjusted R-squared	0.992838	S.D. dependent var		235.3803
S.E. of regression	19.92044	Akaike info criterion		8.952933
Sum squared resid	4761.888	Schwarz criterion		9.044227
Log likelihood	-60.67053	F-statistic		1803.038
Durbin-Watson stat	1.959934	Prob(F-statistic)		0.000000



### Histograma de resíduos



### Gráfico de resíduos

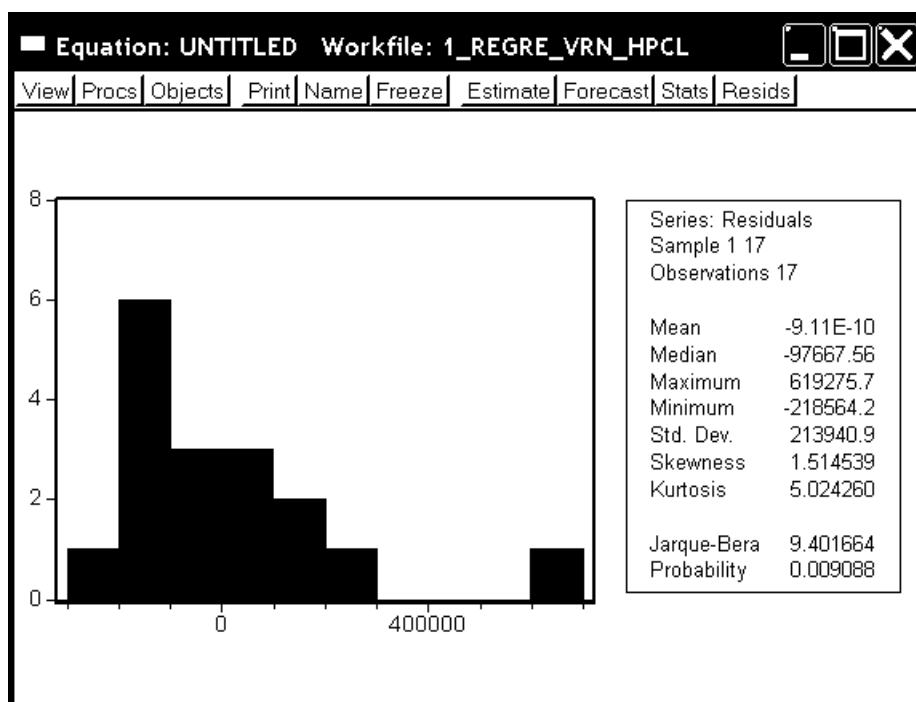


**D5: Análise de regressão para a curva que relaciona a concentração da VRN e a área de pico (método indireto para determinar VRN por HPLC e detecção por fluorescência após derivatização fotoquímica)**

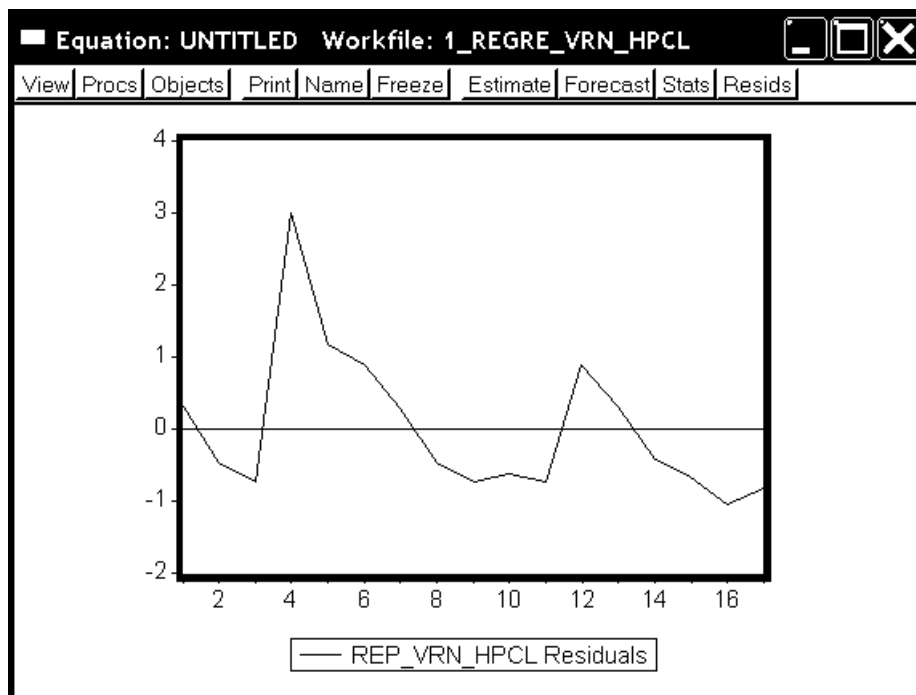
*Dados de regressão*

Equation: UNTITLED Workfile: 1_REGRE_VRN_HPCL				
View Procs Objects Print Name Freeze Estimate Forecast Stats Resids				
Dependent Variable: REP_VRN_HPCL				
Method: Least Squares				
Date: 09/05/13 Time: 04:53				
Sample(adjusted): 1 17				
Included observations: 17 after adjusting endpoints				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-344533.5	70487.89	-4.887840	0.0002
ML_VRN_HPCL	7.02E+11	1.49E+10	47.15073	0.0000
R-squared	0.993298	Mean dependent var	1814462.	
Adjusted R-squared	0.992851	S.D. dependent var	2613346.	
S.E. of regression	220957.3	Akaike info criterion	27.55946	
Sum squared resid	7.32E+11	Schwarz criterion	27.65748	
Log likelihood	-232.2554	F-statistic	2223.191	
Durbin-Watson stat	1.338631	Prob(F-statistic)	0.000000	

*Histograma de resíduos*



## Gráfico de resíduos



Descrição dos testes para avaliar a normalidade dos dados e critérios de aceitação :

- Teste de Jaque-Bera: é um teste estatístico para testar se a série é normalmente distribuída. A estatística do teste mede a diferença de assimetria e curtose da série com os dados de uma distribuição normal. Valores críticos 4,61; 5,99 e 9,21 para um nível de confiança de 90, 95 e 99%. Para dados populacionais pequenos ( $n < 30$ ) o valor do teste deve ser considerado como uma aproximação.
- Curtose: mede o achatamento da distribuição. Uma distribuição normal possui um valor igual a 3. Valores superiores ( $> 3$ ) indicam uma leve tendência para a uma distribuição em forma de pico (peaked), e valores inferiores indicam uma leve tendência para a planaridade da distribuição ( $< 3$ ).
- Assimetria (*Skewness*): medida de assimetria da distribuição de uma serie de dados ao ser comparada com a sua média. A assimetria de uma distribuição normal é 0. Um valor positivo aponta para uma cauda direita da distribuição e um valor negativo aponta para a formação de uma cauda esquerda da distribuição .

Referência: Quantitative Microsoftware ,2007.