

INTRODUÇÃO A AQBd



Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço

INTRODUÇÃO AO AQbD



- Conceitos e definições do AQbD
- Etapas de implementação do AQbD
- Incerteza de Medição
- Perspectivas regulatórias

CONCEITOS E DEFINIÇÕES



- AQbD é:

Uma **abordagem sistemática** para o desenvolvimento analítico que inicia-se com a **definição de objetivos** e **ênfatiza o entendimento** do método analítico, com base no **conhecimento científico** e no **gerenciamento de risco de qualidade**.

CONCEITOS E DEFINIÇÕES



O resultado do AqBd é:

- um método robusto,
- bem entendido e caracterizado,
- que atende ao seu propósito,
- e apresenta performance consistente.

ABORDAGEM TRADICIONAL



Problemas com a abordagem tradicional:

- Número significativo de resultados OOS
- Falhas frequentes de métodos analíticos
- Dificuldade na transferência de métodos
- Desenvolvimento analítico baseado em "OFAT"

OFAT vs. AQbD



Abordagem tradicional (OFAT)	Abordagem AQbD
Inicia com uma abordagem de "tentativa e erro"	Inicia com a predifinição de objetivos (ATP)
A performance do método é verificada durante a validação	Concentra-se no desempenho através do estabelecimento do ATP
Entendimento limitado das variáveis analíticas	Avaliação sistemática dos efeitos individuais e interações das variáveis
A qualidade do método é baseada na validação do método	A qualificação de performance é a garantia da qualidade do método
Verificação e transferência de métodos ocorrem de forma independente	A qualificação de performance e verificação são processos contínuos durante o ciclo de vida do método
Sem flexibilidade regulatório para alterações das variáveis analíticas	A operação dentro da MODR não é considerada alteração
Sem possibilidade de melhorias	Possibilidade de melhoria contínua

VANTAGENS DO AQBd



Maior robustez

Melhor custo-benefício

Facilidade na transferência de método

Flexibilidade regulatória

ETAPAS DE IMPLEMENTAÇÃO



- Definição do ATP
- Características de performance do método analítico
- Seleção da técnica analítica
- Análise de risco
- Delineamento de Experimentos (DoE)
- Validação do método analítico
- Estratégias de controle (conformidade ao ATP)
- Melhoria contínua

DEFINIÇÃO DO ATP



“Analytical Target Profile”

- Especificar o propósito do método analítico:
 - O que deve ser medido (exemplo: princípio ativo)
 - Onde deve ser medido (exemplo: comprimidos)
 - Quando deve ser medido (exemplo: análise de liberação)
- Especificar os critérios aceitação do método analítico:
 - Considerar especificações (exemplo: de 90 a 110%)
 - Incerteza de medição (exemplo: no máximo 2%)
 - Nível de confiança (exemplo: aproximadamente 95%)

DEFINIÇÃO DO ATP



- Exemplo de ATP:

O método deve ser capaz de quantificar o **princípio ativo** em **comprimidos** para **análise de liberação**, na faixa **de 90 a 110%** da concentração nominal, com incerteza de medição alvo de **no máximo 2%** para um nível de confiança de **aproximadamente 95%**.

AVALIAÇÃO DE CONFORMIDADE

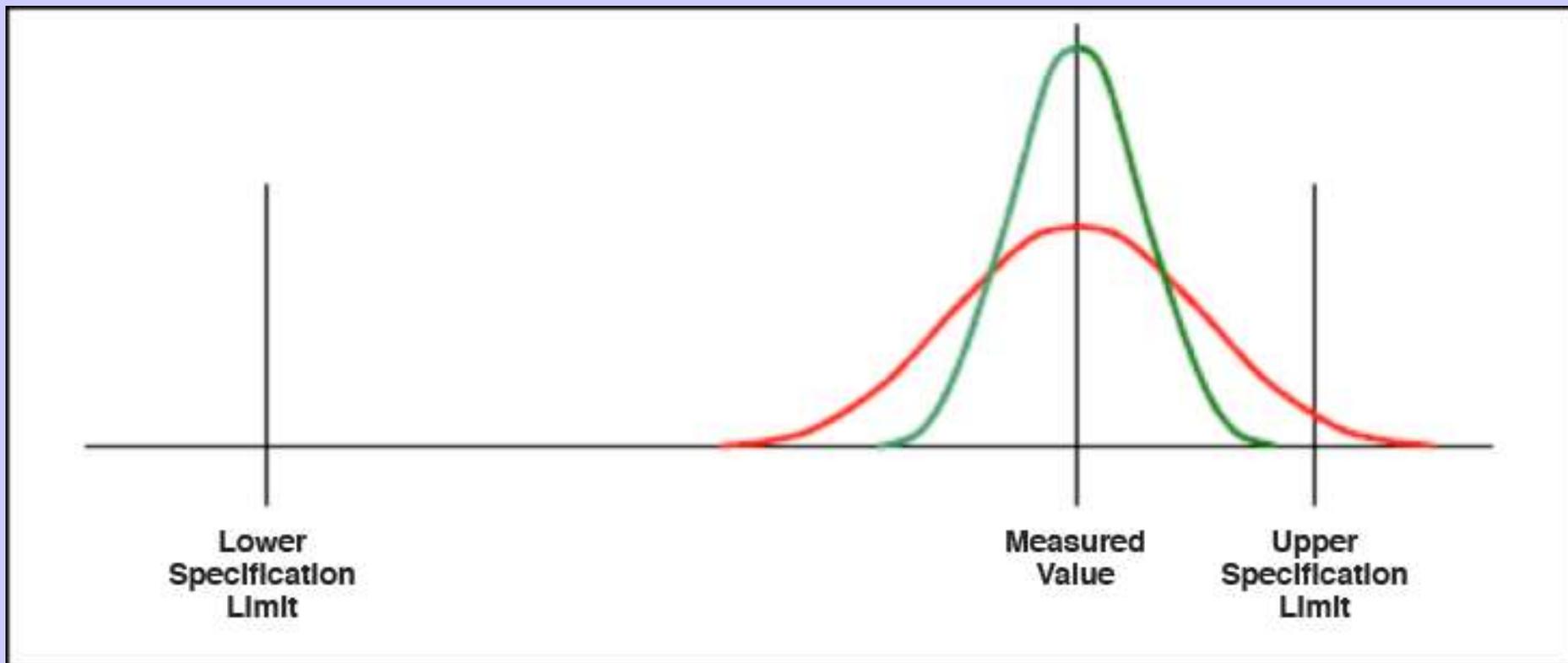


- Por que definir incerteza de medição alvo e nível de confiança?
 - Especificação de 90 a 110%
 - Resultado de 107,7%

Você liberaria este lote?

AVALIAÇÃO DE CONFORMIDADE

- Resultado \pm incerteza: $107,7 \pm 3,0\%$ (104,7 a 110,7%)
 - Resultado \pm incerteza: $107,7 \pm 2,0\%$ (105,7 a 109,7%)
- Nível de confiança de 95%



INCERTEZA DE MEDIÇÃO ALVO



Como definir a incerteza de medição alvo?

- A razão entre a incerteza ($2xU$) e a faixa de especificação (LSE-LIE) deve ser $< 25\%$

- Nos exemplos:

$$(2x 3,0) / (110-90) = 30\%$$

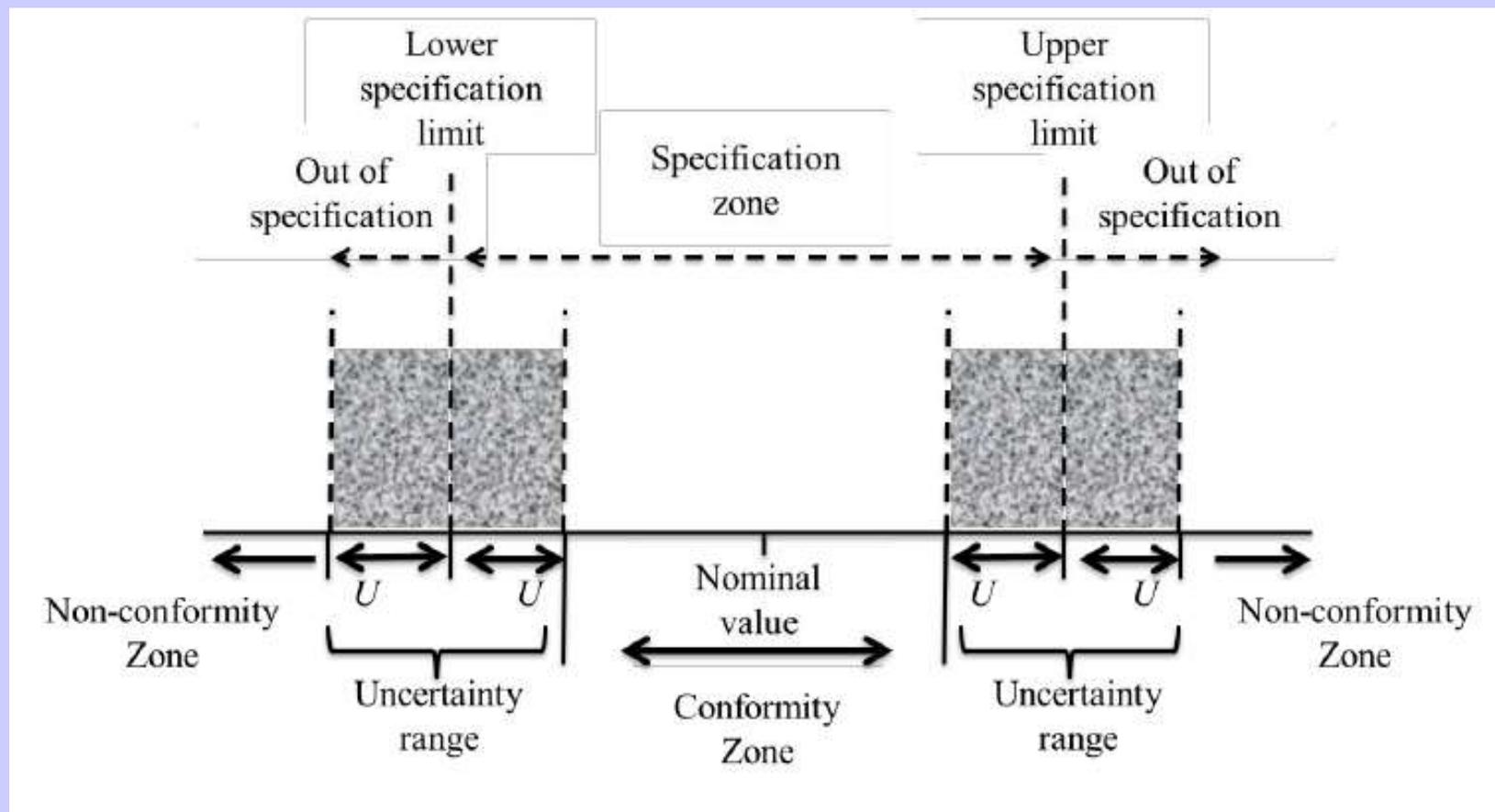
$$(2x 2,0) / (110-90) = 20\%$$

INCERTEZA DE MEDIÇÃO ALVO

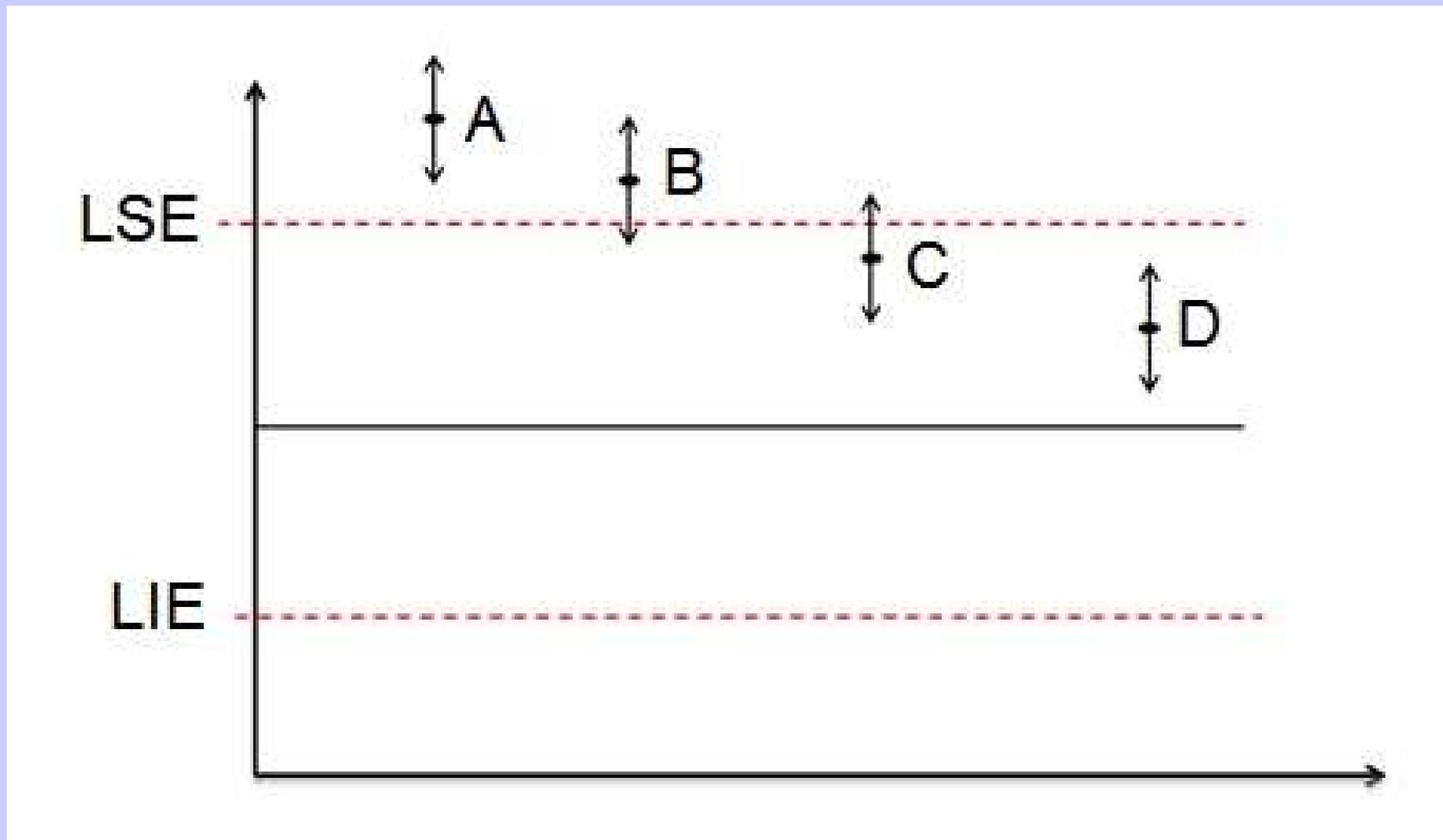


- Definir a incerteza com base no:
 - Risco do produtor (rejeitar lote bom)
 - Risco do consumidor (aprovar lote ruim)
- Os riscos podem ser estimados empregando-se simulações de Monte de Carlo (é necessário conhecer a capacidade do processo - CpK)

REGRAS DE DECISÃO



REGRAS DE DECISÃO



REGRAS DE DECISÃO



- O que fazer se o resultado (\pm incerteza) cair na região de incerteza?
- Reteste com maior número de réplicas
- Por exemplo:
se foram realizadas 4 réplicas, a incerteza será reduzida pela metade ($U/\sqrt{4}$)

$$107,7 \pm 3,0/\sqrt{4} = 107,7 \pm 1,5$$

CARACTERÍSTICAS DE PERFORMANCE



Validação de métodos analíticos, segundo os critérios do ICH:

- Especificidade/seletividade
- Linearidade
- Exatidão
- Precisão
- Limite de Detecção/Quantificação
- Faixa
- Robustez

CARACTERÍSTICAS DE PERFORMANCE



Na abordagem do AQB_D, a performance do método é fundamentalmente composta por componentes de erro:

- Sistemático (**exatidão**, linearidade e especificidade)
- Aleatório (**precisão**, LD/LQ)

Uma medida combinada de exatidão e precisão (**incerteza de medição**) aborda diretamente o risco associado a tomada de decisão.

CARACTERÍSTICAS DE PERFORMANCE

Característica	Definição	Categorização
Exatidão	A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro	Erro sistemático
Especificidade/ Seletividade	Capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz	
Linearidade	Capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado	
Precisão	A avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Considerada em três níveis: repetibilidade, precisão intermediária, reprodutibilidade	Erro aleatório
LD/LQ	LD é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado / LQ é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis	
Faixa	A faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico	N/A
Robustez	A robustez de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos	

SELEÇÃO DA TÉCNICA ANALÍTICA

A 3D bar chart with several bars of varying heights and colors (blue, green, red) set against a light blue background with a grid pattern.

Aspectos Gerais

- Custo dos equipamentos e reagentes
- Tempo necessário
- Número de amostras
- Possibilidade de automação
- Comparação com outros métodos

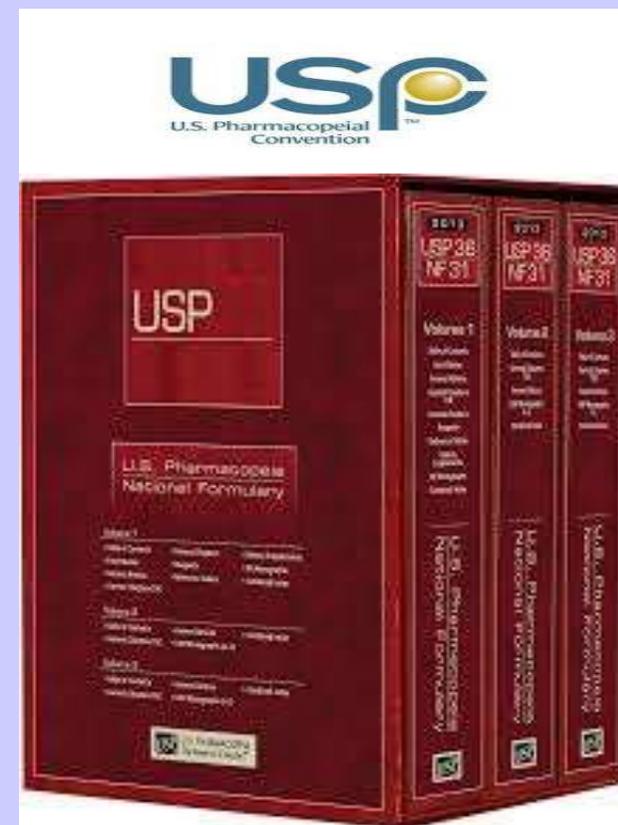
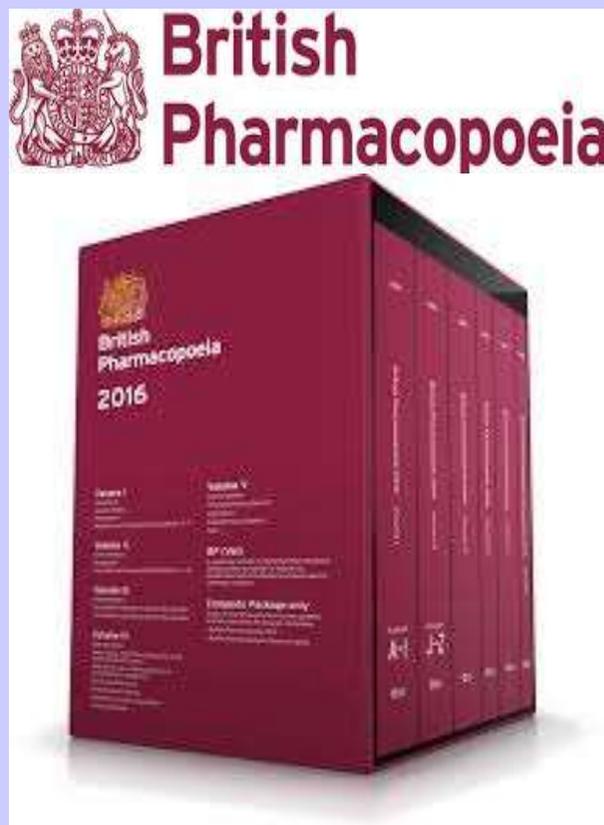
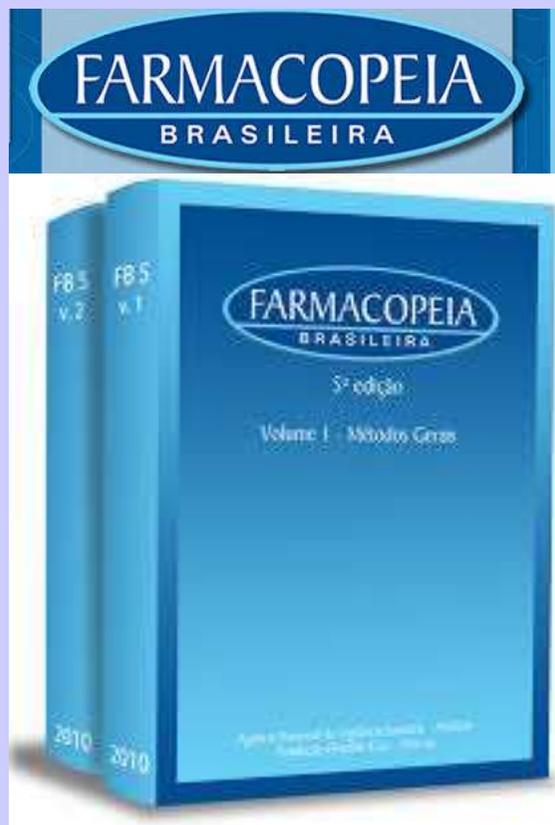
SELEÇÃO DA TÉCNICA ANALÍTICA

A 3D bar chart with several bars of varying heights and colors (green, blue, red) set against a light blue background with a grid pattern.

Aspectos Técnicos

- Especificidade/Seletividade necessárias
- Precisão/Exatidão necessárias
- Faixa de concentração do analito
- Robustez do método
- Características do produto

SELEÇÃO DA TÉCNICA ANALÍTICA



SELEÇÃO DA TÉCNICA ANALÍTICA

Espectrofotometria no FT-IR/NIR

- Aplicações: Ensaio de qualitativos e quantitativos de compostos orgânicos e inorgânicos
- Vantagens: alta especificidade, rapidez, análise em tempo real
- Desvantagens: necessidade de comparação com outro método para medidas quantitativas (quimiometria)



SELEÇÃO DA TÉCNICA ANALÍTICA

Espectrofotometria no UV-Vis

- Aplicações: Ensaio de qualitativos e quantitativos de compostos orgânicos e inorgânicos
- Vantagens: Fácil condução, rapidez, alta precisão
- Desvantagens: baixa sensibilidade, baixa especificidade, necessidade de grupos cromóforos



SELEÇÃO DA TÉCNICA ANALÍTICA

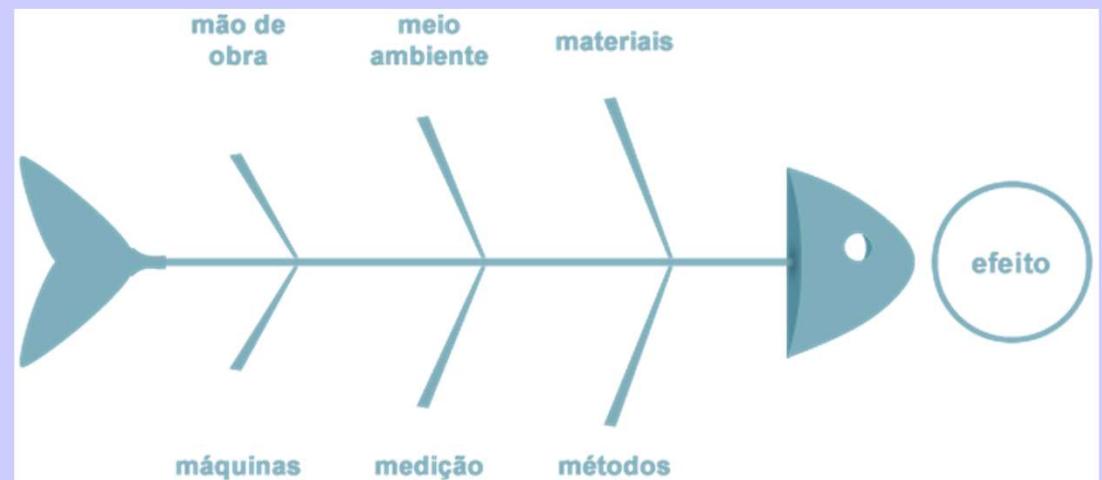
Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

- Aplicações: Ensaios de qualitativos e quantitativos de compostos orgânicos e inorgânicos
- Vantagens: Alta precisão, alta seletividade, alta sensibilidade (dependendo do detector), diversos detectores (UV-Vis, DAD, fluorescência, ELS, ECD, etc.)
- Desvantagens: Robustez limitada

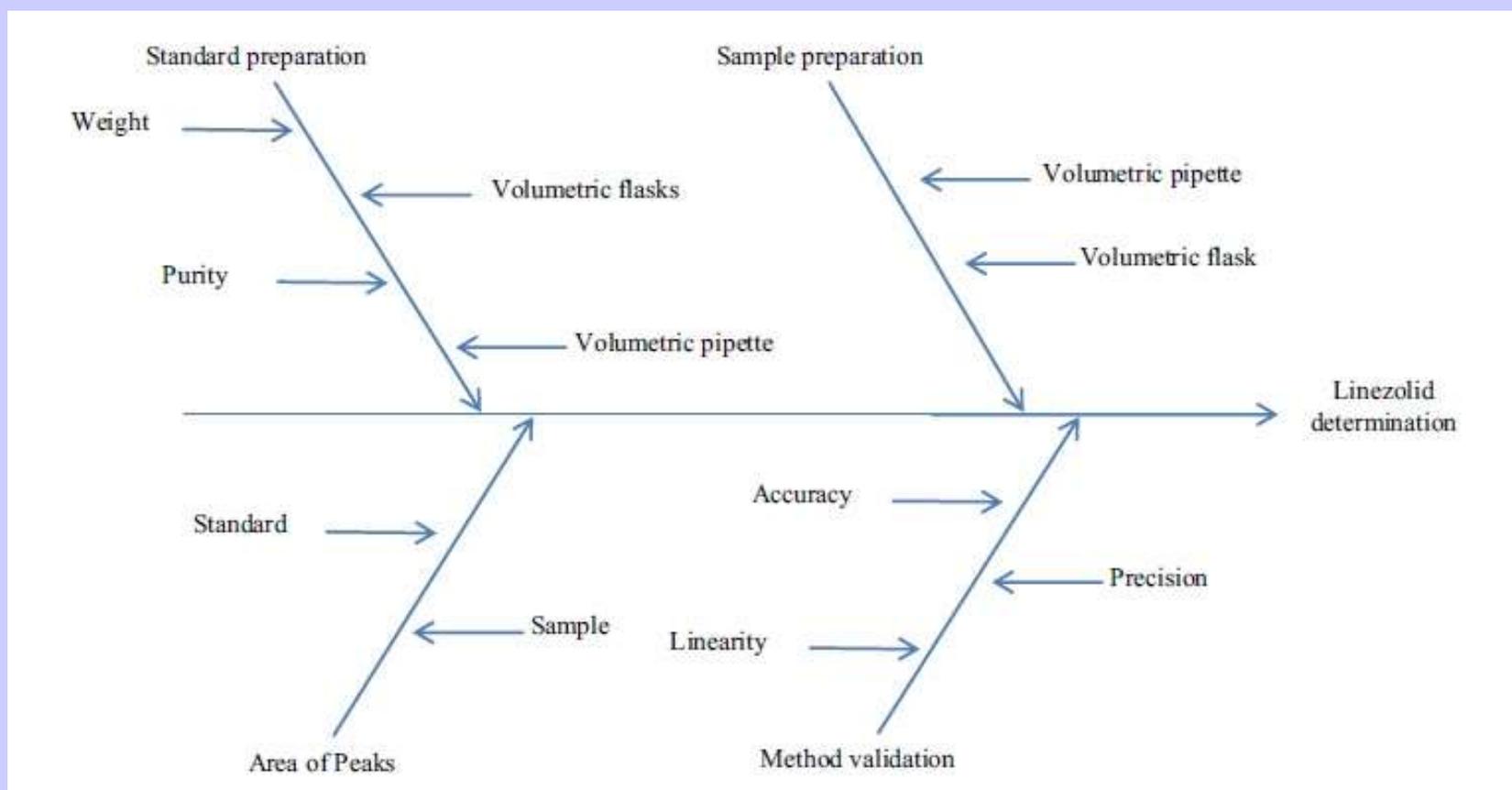


ANÁLISE DE RISCO

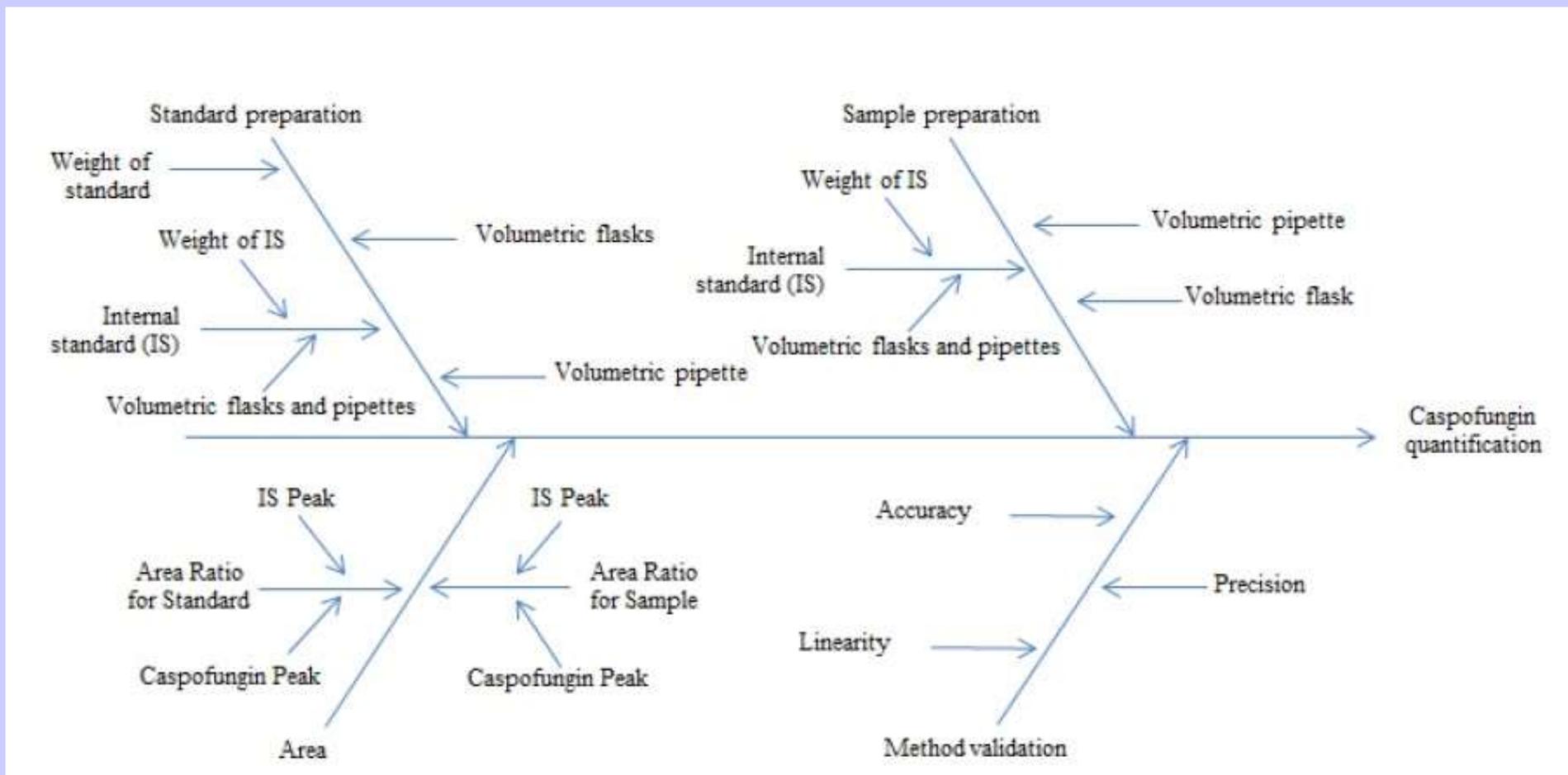
- Identificar fontes de risco (Diagrama de Isikawa)
 - Mão de obra
 - Meio ambiente
 - Materiais
 - Máquinas
 - Medição
 - Métodos



ANÁLISE DE RISCO



ANÁLISE DE RISCO



ANÁLISE DE RISCO



- Quantificar as fontes de risco:

Fator de risco = Severidade x Ocorrência x Detecção

Grau	Severidade
1	Secundária
2-3	Pequena
4-6	Moderada
7-8	Alta
9-10	Muito alta

Grau	Ocorrência
1	Incomum
2	Muito baixa
3	Baixa
4-6	Moderada
7-8	Alta
9-10	Muito alta

Grau	Detecção
1	Muito alta
2-5	Alta
6-8	Moderada
9	Baixa
10	Muito baixa



DELINEAMENTO DE EXPERIMENTOS (DoE)

Condições analíticas (variáveis independentes / fatores):

- Composição (quali/quantitativa) da fase móvel
- pH da fase móvel
- Fluxo da fase móvel
- Tipo de coluna cromatográfica
- Tamanho da coluna cromatográfica
- Temperatura da coluna cromatográfica
- Preparação da amostra (por exemplo: extrações)
- Etc.



DELINEAMENTO DE EXPERIMENTOS (DoE)

Respostas analíticas (variáveis dependentes / respostas):

- Tempo de retenção
- Resolução entre picos
- Pratos teóricos
- Assimetria do pico
- Fator de retenção
- Área/Altura do pico
- Recuperação do analito (por exemplo: extração)
- Etc.



DELINEAMENTO DE EXPERIMENTOS (DoE)

Como identificar quais fatores (condições analíticas) são importante e afetam as respostas desejadas?

- Ferramentas para triagem
- Ferramentas para otimização

- Seleção das ferramentas
- Validação do modelo de regressão
- Definição da MODR

DoE: FERRAMENTAS PARA TRIAGEM



Delineamento Plackett-Burman

- Identificar quais fatores (testados em 2 níveis) tem influência relevante na resposta desejada
- Permite a avaliação de variáveis qualitativas (por exemplo: tipo de coluna) e quantitativas (por exemplo: temperatura da coluna)
- Não permite avaliar as interações entre os fatores

DoE: FERRAMENTAS PARA TRIAGEM

Plackett-Burman

- A: Tipo de solvente
- B: [] de solvente
- C: pH da FM
- D: Fluxo da FM
- E: Tipo de coluna
- F: Tamanho da coluna
- G: Temperatura da coluna

#	A	B	C	D	E	F	G
1	+1	-1	-1	+1	-1	+1	+1
2	+1	+1	-1	-1	+1	-1	+1
3	+1	+1	+1	-1	-1	+1	-1
4	-1	+1	+1	+1	-1	-1	+1
5	+1	-1	+1	+1	+1	-1	-1
6	-1	+1	-1	+1	+1	+1	-1
7	-1	-1	+1	-1	+1	+1	+1
8	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

+1: nível alto / -1: nível baixo

DoE: FERRAMENTAS PARA TRIAGEM



Delineamento Fatorial Fracionado (ou incompleto)

- Identificar quais fatores (testados em 2 níveis) tem influência relevante na resposta desejada
- Permite a avaliação de variáveis (qualitativas e quantitativas)
- Permite avaliar as interações entre os fatores de forma restrita

DoE: FERRAMENTAS PARA TRIAGEM

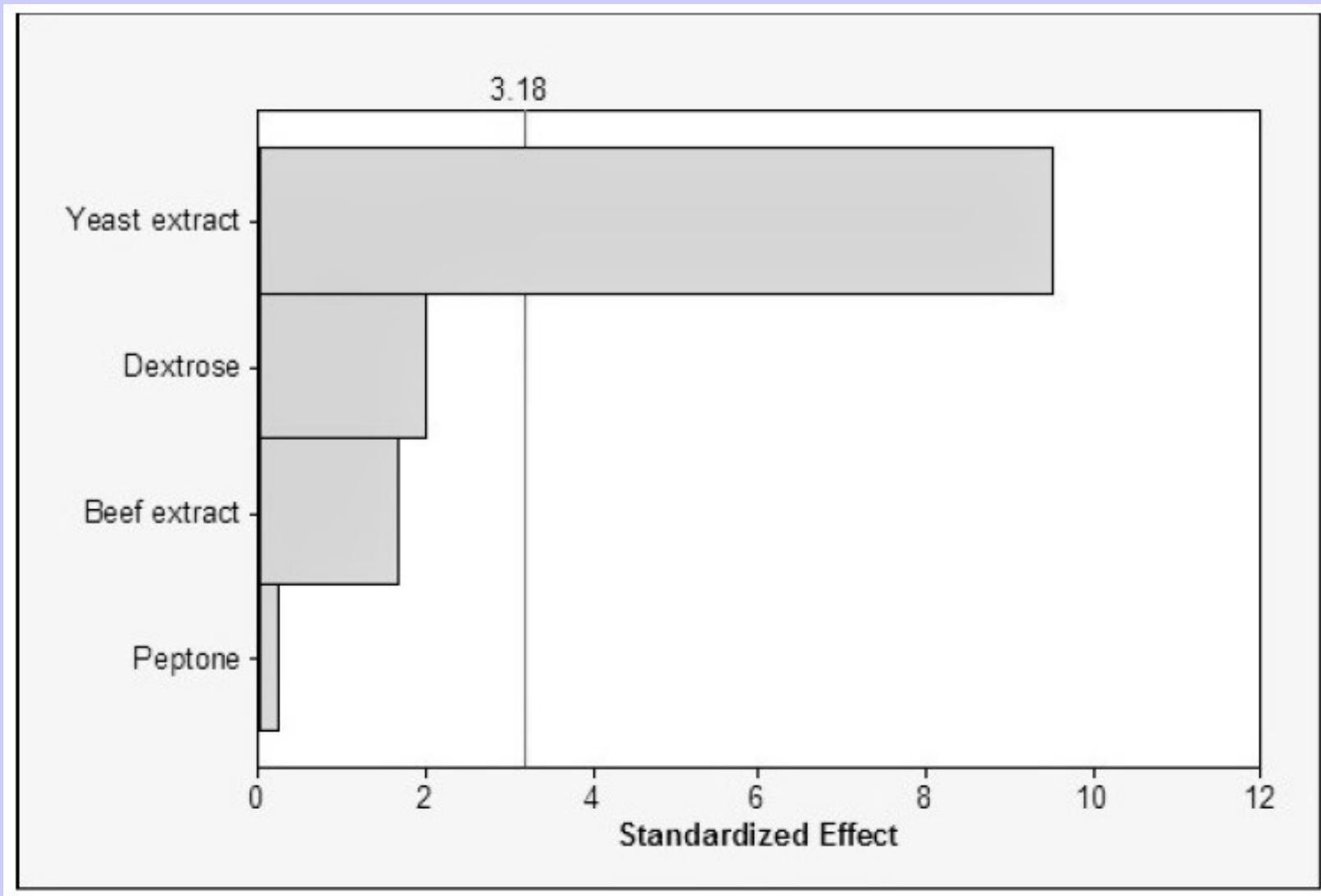
Delimitação Fatorial Fracionado

- 4 fatores em 2 níveis
 $2^4 = 16$ exp.
- No Fatorial fracionado
 $2^{4-1}_{IV} = 8$ exp.

#	A	B	C	D*
1	-1	-1	-1	-1
2	-1	-1	+1	+1
3	-1	+1	-1	+1
4	-1	+1	+1	-1
5	+1	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1	-1
7	+1	+1	-1	-1
8	+1	+1	+1	+1

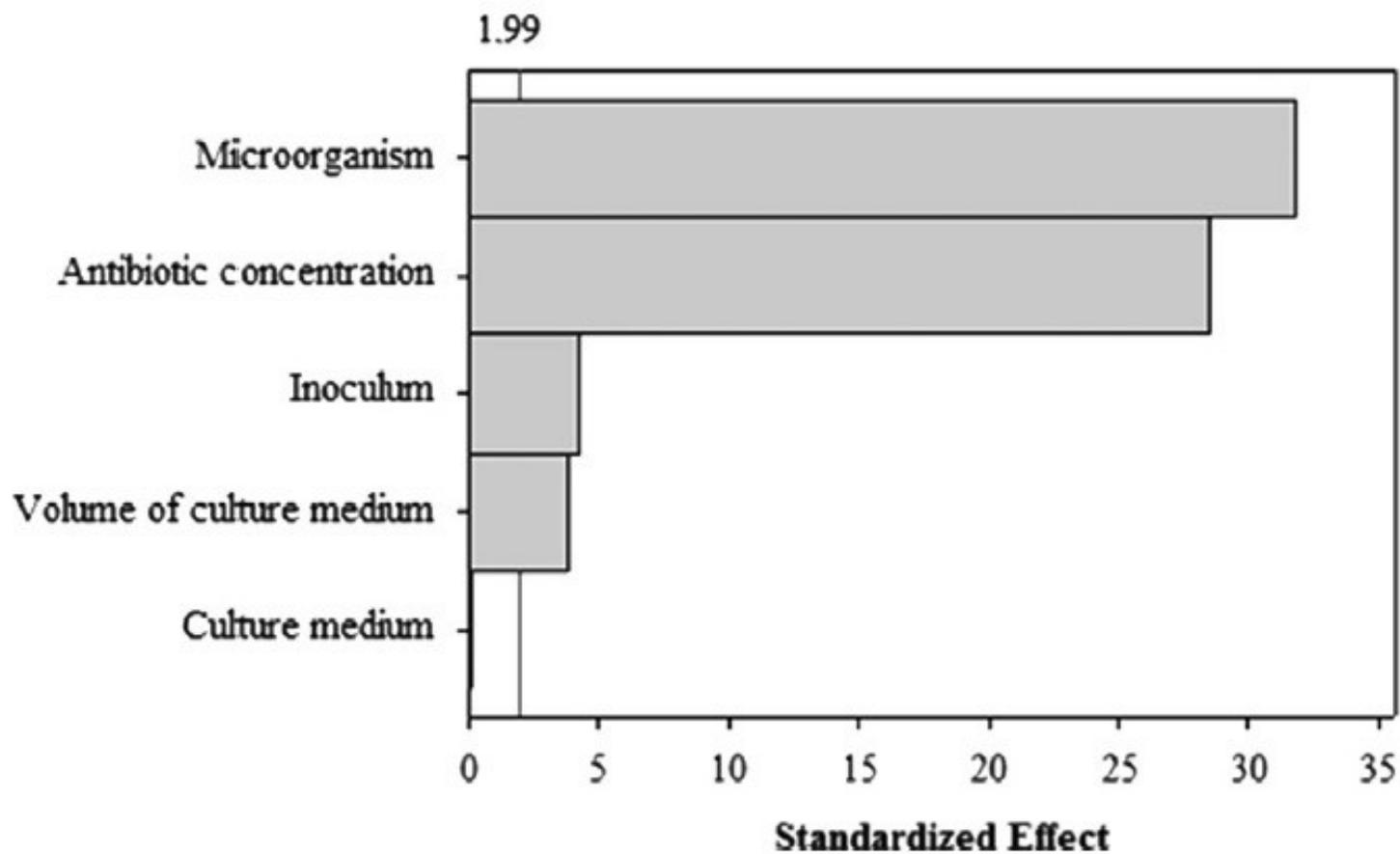
*D = A x B x C

DoE: GRÁFICO DE PARETO

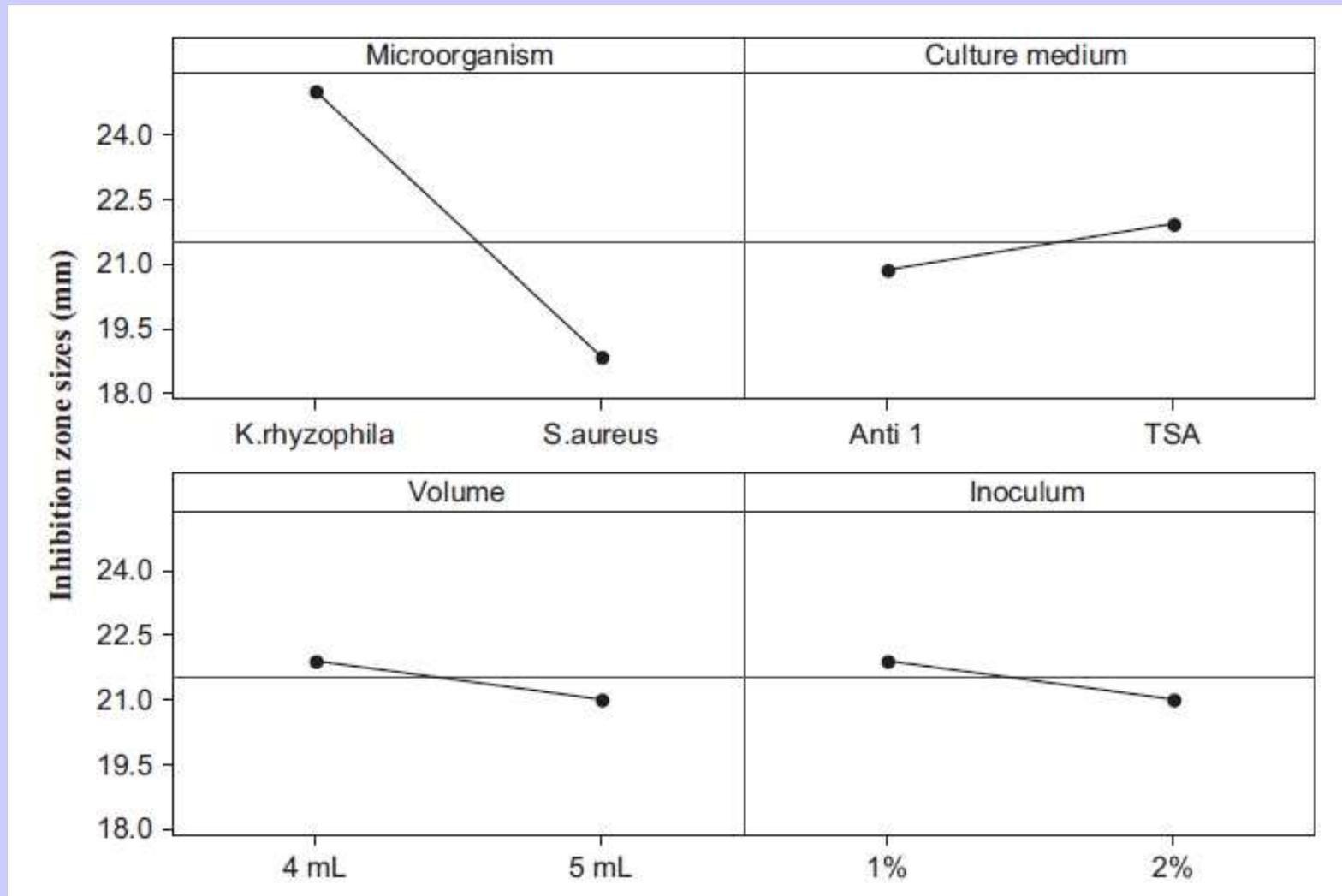


DoE: GRÁFICO DE PARETO

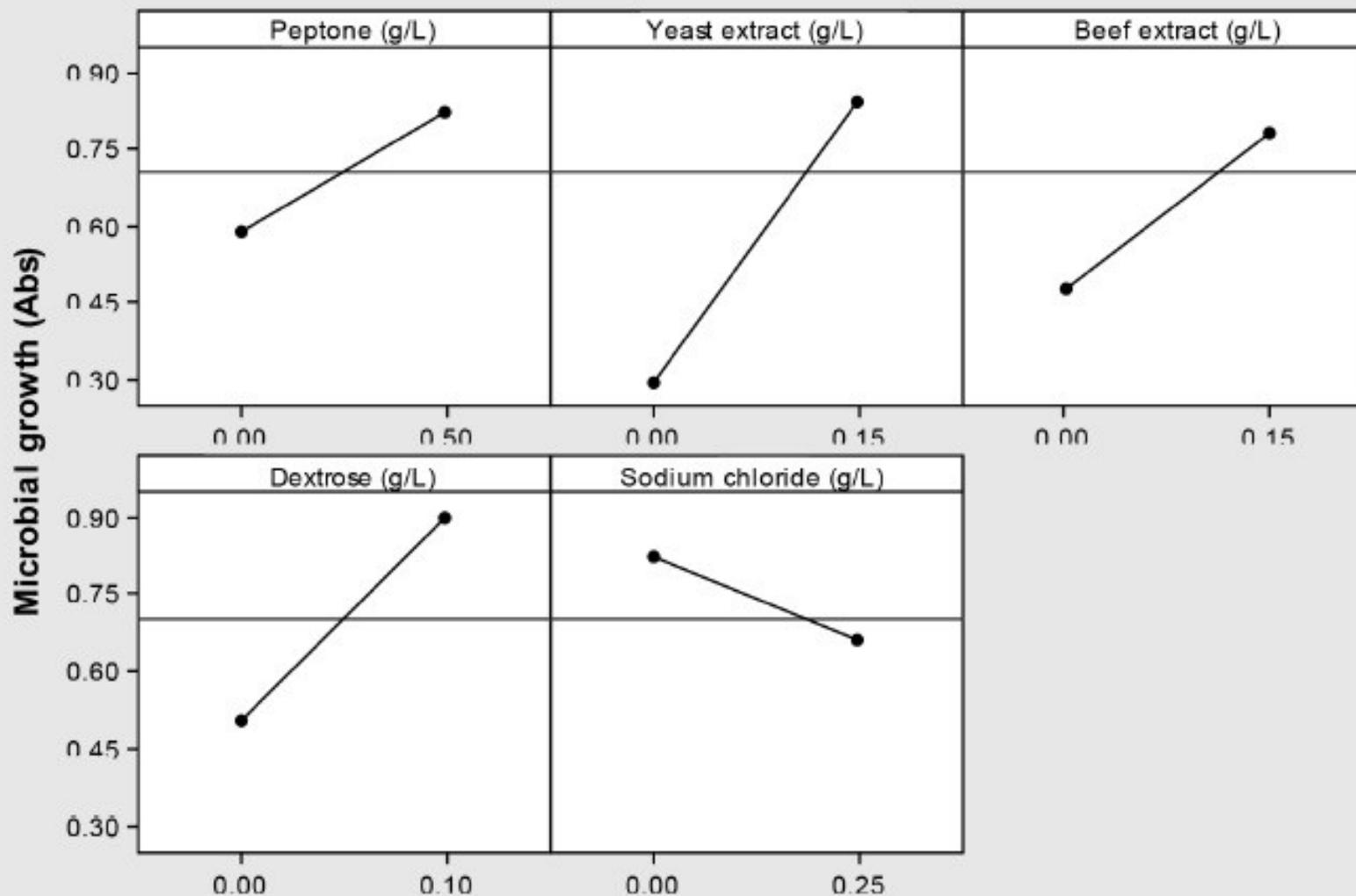
Pareto Chart of the Standardized Effects
(response is inhibition zone diameters, Alpha = 0,05)



DoE: GRÁFICO DE EFEITOS PRINCIPAIS



DoE: GRÁFICO DE EFEITOS PRINCIPAIS



DoE: FERRAMENTAS PARA OTIMIZAÇÃO



Delineamento Fatorial Completo

- Identificar se os fatores e suas interações tem influência relevante na resposta desejada
- Permite a avaliação de 2 a 5 variáveis (qualitativas e quantitativas)
- Permite o ajuste de modelo de regressão com termos lineares e interações

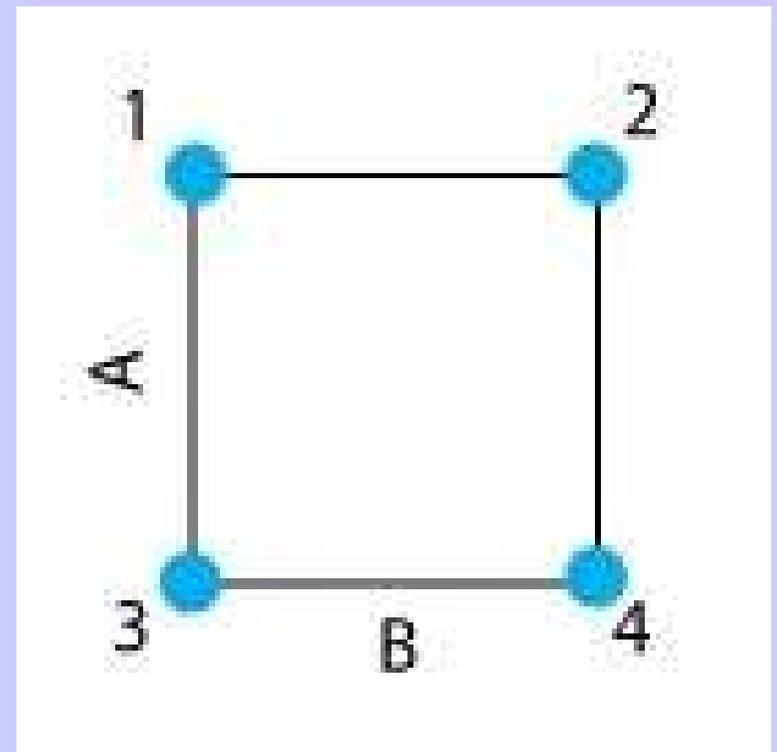
$$R = a + b_1x_A + b_2x_B + b_3x_Ax_B$$

DoE: FERRAMENTAS PARA OTIMIZAÇÃO

Delineamento fatorial completo em 2 níveis

$2^2 = 4$ experimentos

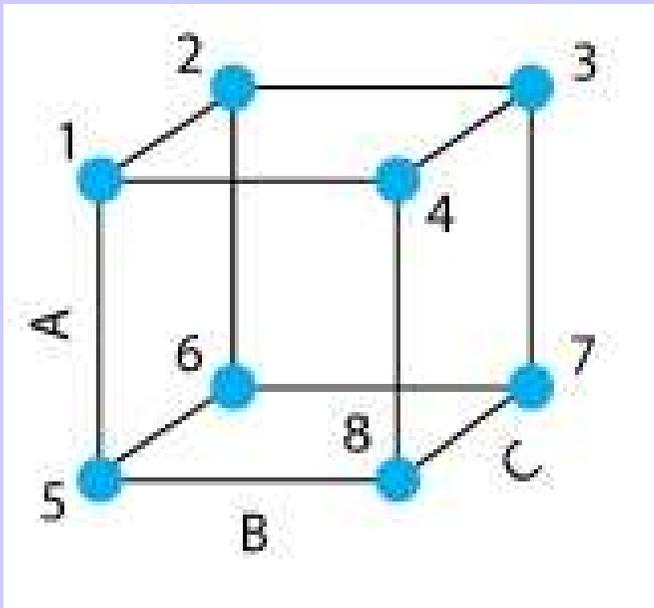
#	A	B
1	+1	-1
2	+1	+1
3	-1	-1
4	-1	+1



DoE: SELEÇÃO DAS FERRAMENTAS

Delineamento fatorial completo em 2 níveis

$2^3 = 8$ experimentos



#	A	B	C
1	+1	-1	-1
2	+1	-1	+1
3	+1	+1	+1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	-1
6	-1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	-1	+1	-1

DoE: FERRAMENTAS PARA OTIMIZAÇÃO



Delineamento de Compósito Central

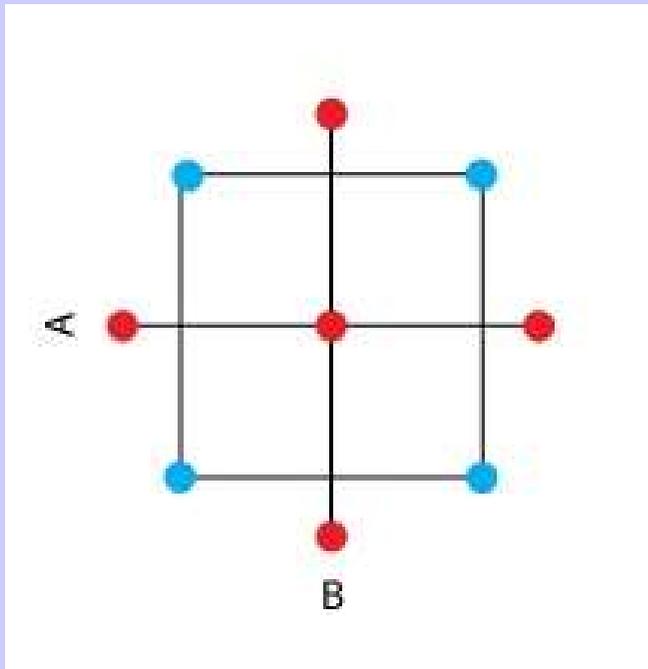
- Identificar se os fatores (termos lineares e quadráticos) e suas interações tem influência relevante na resposta desejada
- Permite o ajuste de modelo de regressão com termos lineares e interações

$$R = a + b_1x_A + b_2x_B + b_3x_A^2 + b_4x_B^2 + b_3x_Ax_B$$

DoE: FERRAMENTAS PARA OTIMIZAÇÃO

Delimitação de compósito central (CCD) para 2 fatores

- 4 Pontos fatoriais
- 4 Pontos axiais
- 1 Ponto central (com réplicas)

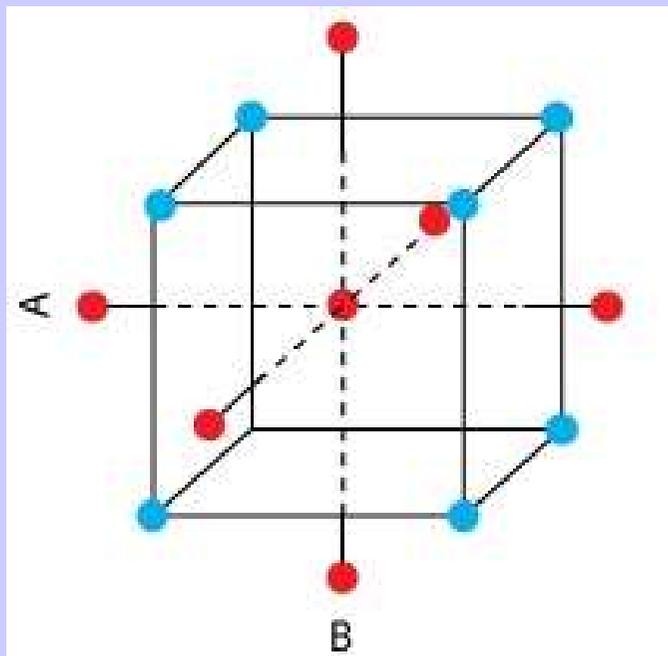


#	A	B
1	-1	-1
2	-1	+1
3	+1	-1
4	+1	+1
5	0	-1,4
6	0	+1,4
7	-1,4	0
8	+1,4	0
9*	0	0

DoE: FERRAMENTAS PARA OTIMIZAÇÃO

CCD para 3 fatores

- 8 Pontos fatoriais
- 6 Pontos axiais
- 1 Ponto central (com réplicas)



#	A	B	C
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	+1
3	-1	+1	-1
4	-1	+1	+1
5	+1	-1	-1
6	+1	-1	+1
7	+1	+1	-1
8	+1	+1	+1
9	0	0	-1,4
10	0	0	+1,4
11	0	-1,4	0
12	0	+1,4	0
13	-1,4	0	0
14	+1,4	0	0
15*	0	0	0

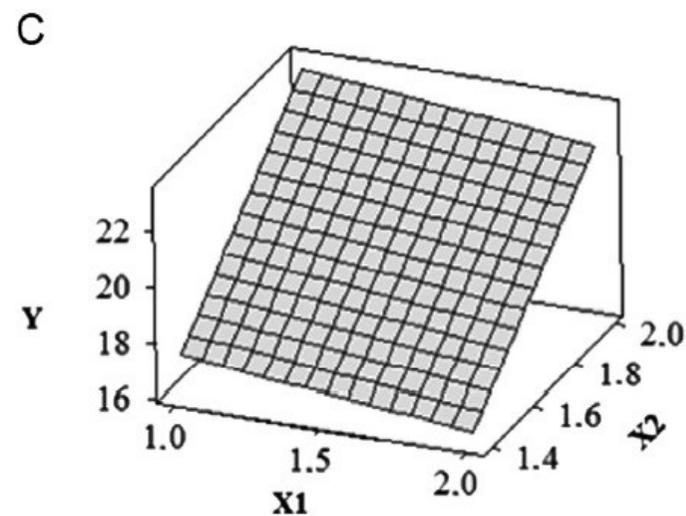
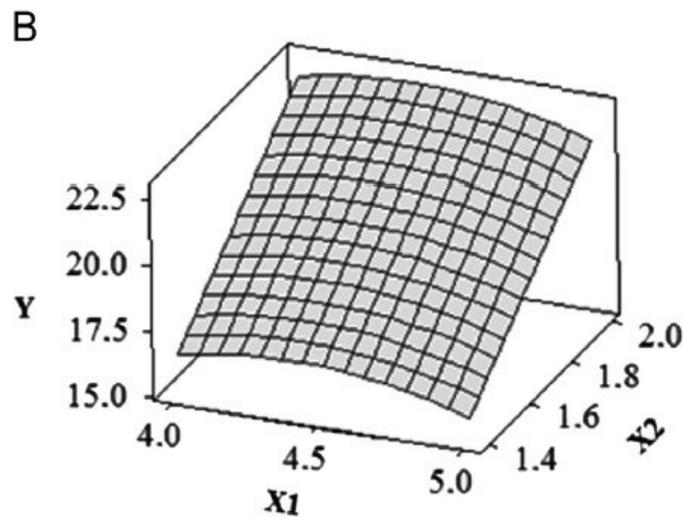
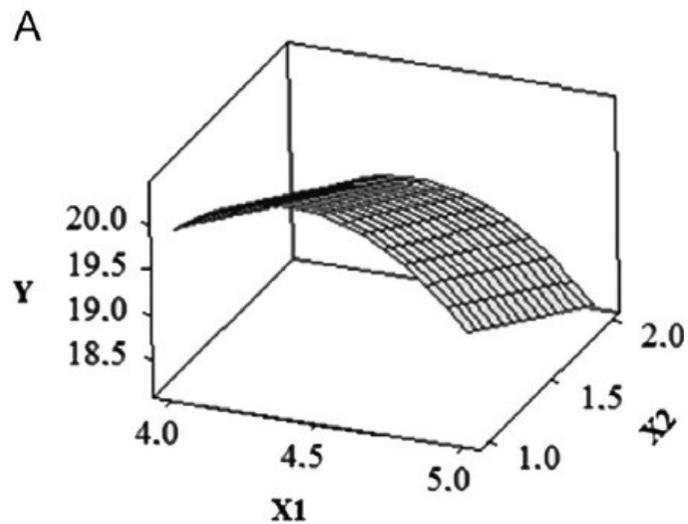
DoE: VALIDAÇÃO DO MODELO



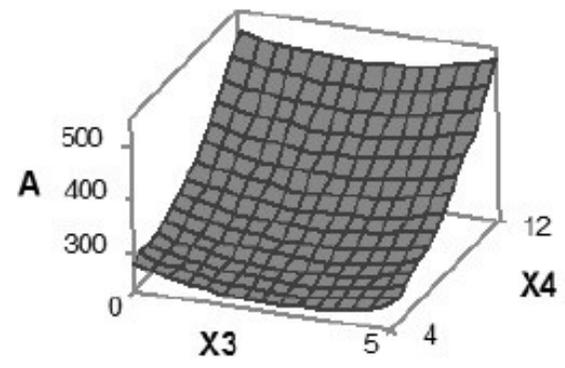
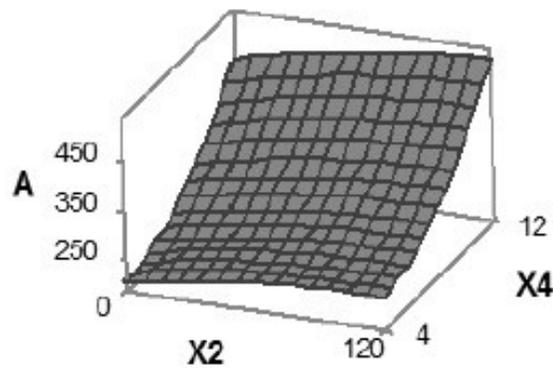
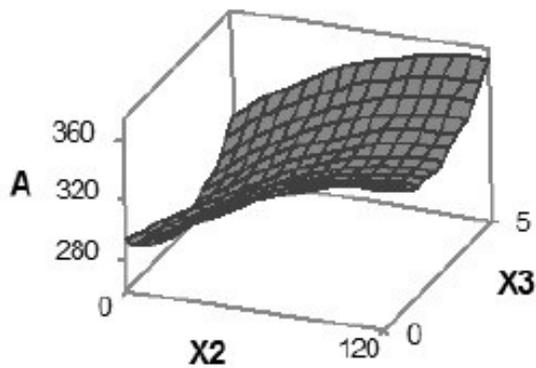
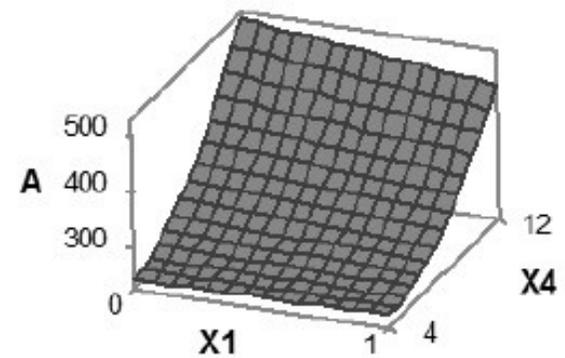
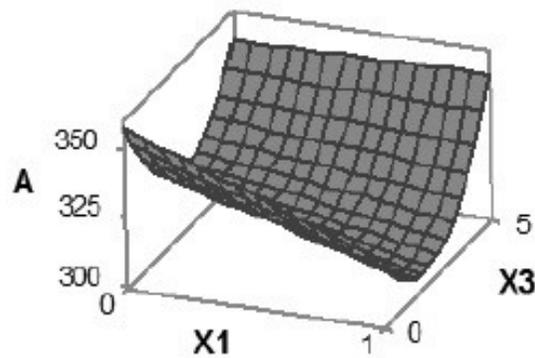
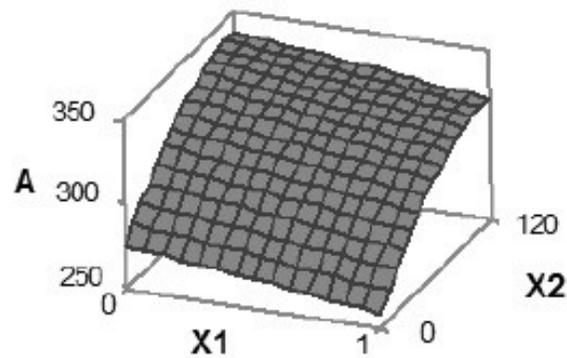
Para que o modelo de regressão seja considerado adequado, deve atender aos seguintes parâmetros:

- R^2 (ajuste dos dados) e R^2 -pred (capacidade de predição) elevados (próximos a 100%)
- Resíduos com distribuição normal, homocedasticidade e independência
- P-valor para falta de ajuste não significativo (ou seja, Erro do modelo < Erro aleatório)

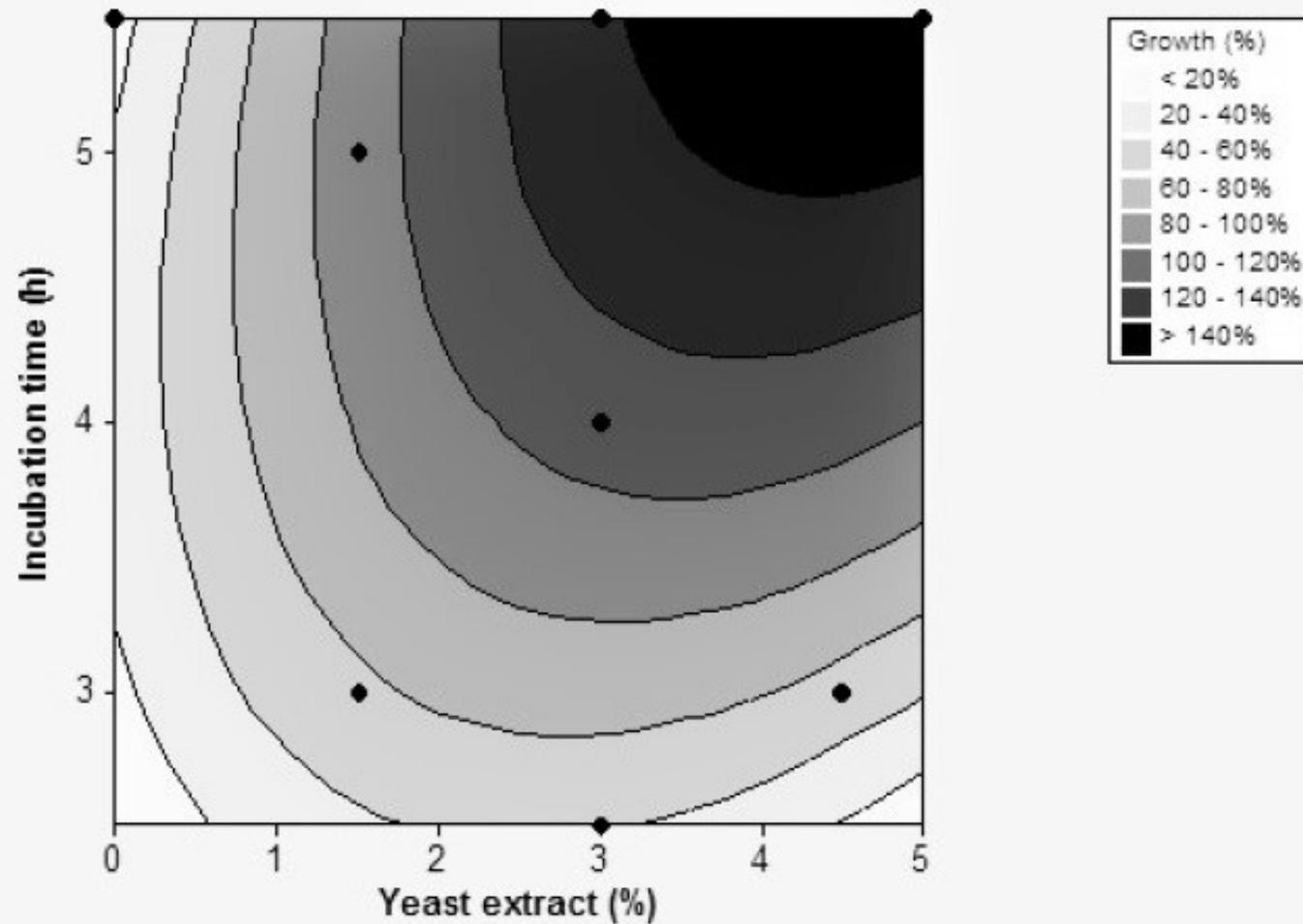
DoE: GRÁFICOS DE SUPERFÍCIE RESPOSTA



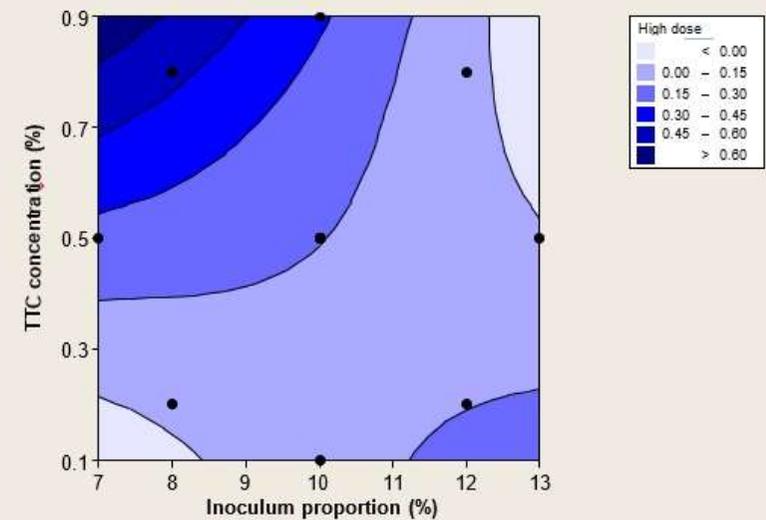
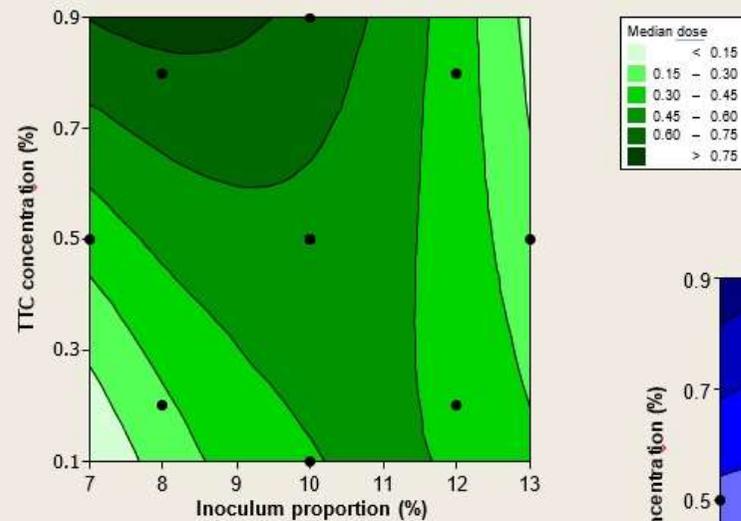
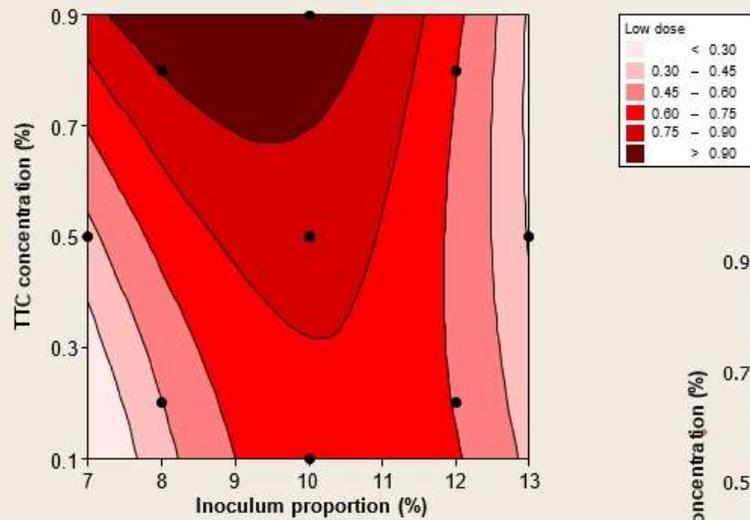
DoE: GRÁFICOS DE SUPERFÍCIE RESPOSTA



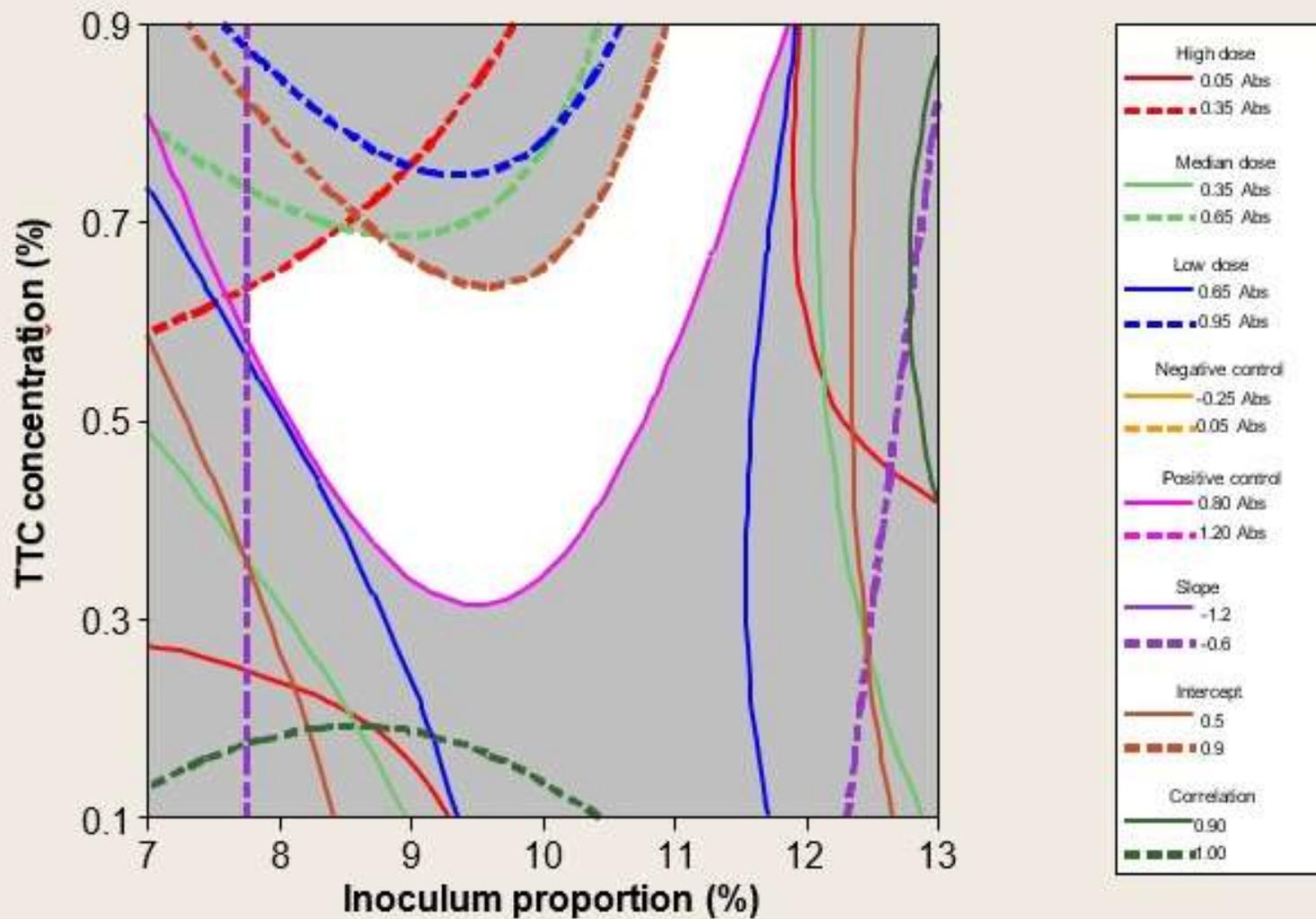
DoE: GRÁFICOS DE CONTORNO



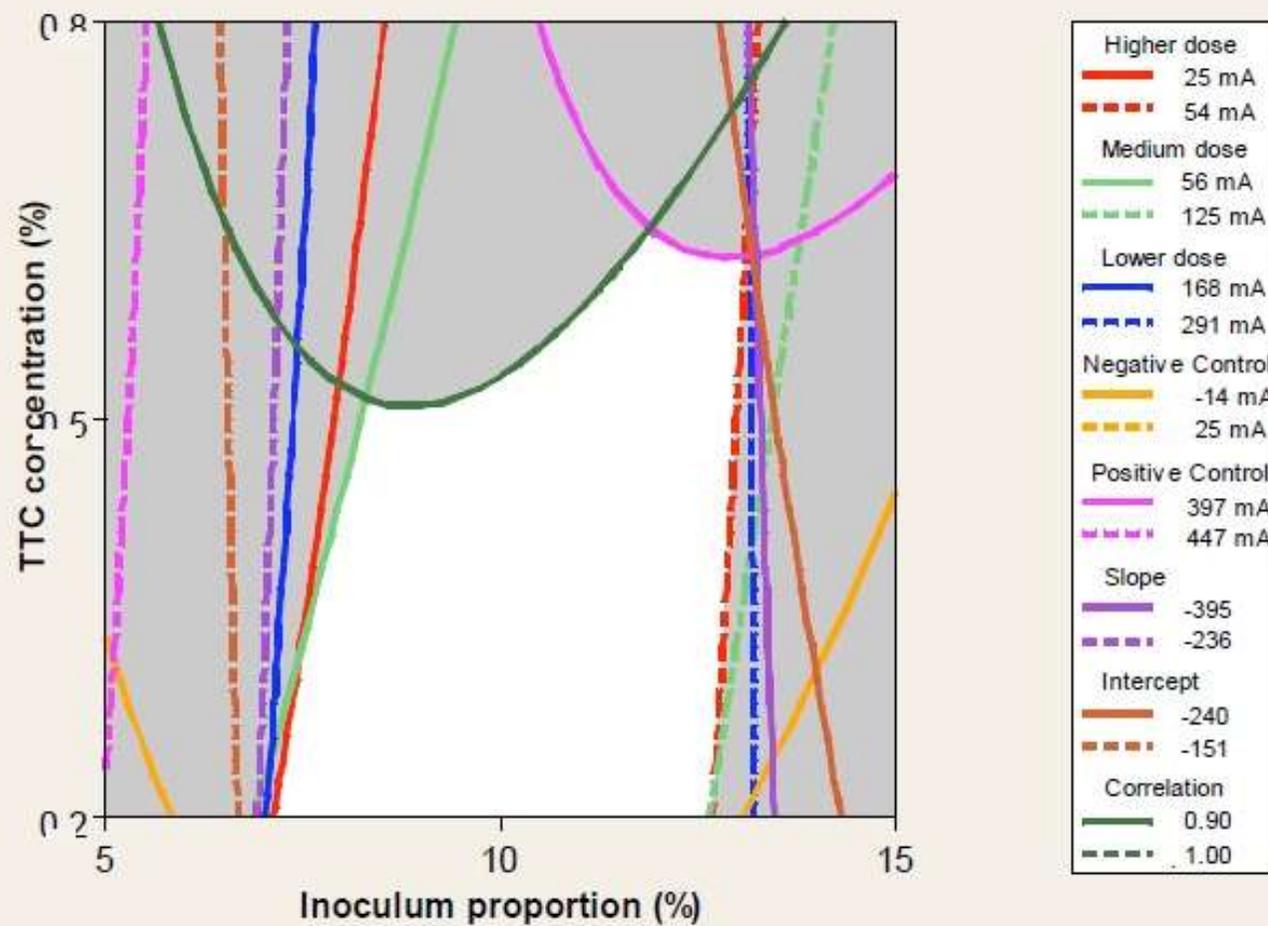
DoE: GRÁFICOS DE CONTORNO



DoE: DEFINIÇÃO DA MODR



DoE: DEFINIÇÃO DA MODR



DoE: SELEÇÃO DAS FERRAMENTAS

Delineamento	Aplicação	Vantagem	Desvantagem
Plackett-Burman	Triagem e seleção de variáveis	Demanda poucos experimentos para muitas variáveis	Não permite identificação efeitos de interações
Fatorial fracionado (ou incompleto)	Triagem e otimização de variáveis	Demanda poucos experimentos	Dificuldade em identificar "alias" de interações
Fatorial completo	Otimização (2 a 5 variáveis)	Identificação de efeitos principais e interações sem "alias"	Número de experimentos aumenta com o número de variáveis
Compósito central	Otimização de modelos complexos (2 a 5 variáveis)	Ajuste de modelos com termos lineares, quadráticos e interações	Número de experimentos aumenta com o número de variáveis

VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO



Nas condições otimizadas

- Especificidade/seletividade
- Linearidade
- Exatidão
- Precisão
- LD/LQ (quando aplicável)
- Faixa
- Robustez

Na região de operação do método (MODR)

- Exatidão
- Precisão

ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

Aplicação	Estratégia de Controle
Análise de matéria-prima	Especificação baseada no QTTP do produto e CQA. Entendimento do efeitos da variabilidade, incluindo diferentes fornecedores, no método e processo.
Análise em processo	Medidas em tempo real (at-line, on-line, ou in-line). Controle do processo ativo para minimizar variabilidade. Critérios baseados no entendimento do processo.
Análise de Liberação	Atributos da qualidade preditos pelos parâmetros do processo (Design space). Especificações baseadas nos atributos clínicos (qualidade, eficácia, segurança, e performance). Especificações servem como estratégia de controle.
Análise de estabilidade	Minimização de falhas de estabilidade. Especificações baseadas na performance desejada/requerida ao longo do tempo.

ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

Devem ser estabelecidas considerando:

- O conhecimento obtido durante a etapa de desenvolvimento e validação (MODR);
- Pode incluir carta controle de parâmetros críticos (resolução entre picos, tempo de retenção, etc.);
- Garantia de boa relação entre o propósito do método e a sua performance (atendimento ao ATP).

MELHORIA CONÍNUA



INCERTEZA DE MEDIÇÃO



- A incerteza de medição é um parâmetro que caracteriza a **dispersão de valores** atribuídos a um resultados analítico;
- É uma **medida da qualidade** do resultados (ou do método empregado para sua obtenção);
- Fornece informação para a **tomada de decisão** com base em análise de risco (probabilidade).

INCERTEZA DE MEDIÇÃO



- Método Eurachem/Citac
- Método *spreadsheet*
- Validação de métodos
- Estudos de repe/repro (RR)
- Ensaio de proficiência
- Simulações de Monte Carlo

APLICAÇÕES DA INCERTEZA



- Análise de liberação (rotina)
- Estudos de estabilidade
- Comparação de métodos
- Comparação de produtos

PERSPECTIVAS REGULATÓRIAS



- FDA aprovou NDA com flexibilidade regulatória para métodos analíticos com abordagem AQbD;

Perspectivas FDA/EMA

- Definir protocolos para transferências de métodos, considerando a verificação da MODR;
- Definir critérios de revisão para a avaliação de métodos analíticos com abordagem AQbD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- Eller SCWS, Flaiban LG, Paranhos BAPB, Costa JL, LOURENÇO FR, Yonamine M. Analysis of 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol in urine samples by hollow fiber-liquid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry in consideration of measurement uncertainty. *Forensic Toxicology*, 2014:32, 282-291.
- Francisco FL, Saviano AM, LOURENÇO FR. In vitro therapeutic equivalence of ciprofloxacin ophthalmic drugs based on measurement uncertainty and Monte Carlo simulations. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2014: 33, 237-244.
- Francisco FL, Saviano AM, LOURENÇO FR. Measuring uncertainty using different approaches: a case study for acetaminophen quantification. *Journal of AOAC International*, 2016: 99, 612-617.
- Francisco FL, Saviano AM, Pinto TJA, LOURENÇO FR. Design space of a rapid colorimetric microplate bioassay for bacitracin using response surface methodology (RSM). *Current Analytical Chemistry*, 2016: 12, 620-627.
- Francisco FL, Saviano AM, Pinto TJA, LOURENÇO FR. Development, optimization and validation of a rapid colorimetric microplate bioassay for neomycin sulfate in pharmaceutical drug products. *Journal of Microbiological Methods*, 2014: 103, 104-111.
- Ghisleni DDM, Okamoto RT, Amaral CMO, LOURENÇO FR, Pinto TJA. New microbiological assay for determination of caspofungin in the presence of its degradation products and its measurement uncertainty. *Journal of AOAC International*, 2014: 97, 908-912.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- Ghisleni DDM, Okamoto RT, LOURENÇO FR, Pinto TJA. Na alternative capillary electrophoresis method for the quantification of caspofungin in lyophilisate poder and its measurement uncertainty. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2014: 8, 1025-1032.
- Ghisleni DDM, Okamoto RT, LOURENÇO FR, Pinto TJA. Validation and measurement uncertainty of na UPLC-PDA stability indicating method applied to degradation kinetic of caspofungin. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2014: 10, 193-202.
- Jamil, CRP, LOURENÇO FR, Ghisleni DDM, Pinto TJA. Development and validation of a microplate bioassay for nystatin using analytical quality by desihn (QbD) approach. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2016: 35, 1871-1876.
- LOURENÇO FR, Kaneko TM, Pinto TJA. Evaluating measurement uncertainty in the microbiological assay of vancomycin from methodology validation data. *Journal of AOAC International*, 2017: 90, 1383-1386.
- LOURENÇO FR. Uncertainty measurement of microbiological assay for apramycin soluble poder. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2013: 32, 640-645.
- Moreira CS, LOURENÇO FR. In vitro therapeutic equivalence of acetaminophen oral solution in dripper bottles. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2015: 34, 78-85.
- Okamoto RT, Traple MAL, LOURENÇO FR. Uncertainty in the quantification of metronidazole in injectable solution and its application in the assessment of pharmaceutical equivalence. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2013: 9, 355-362.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- Saviano AM, Francisco FL, LOURENÇO FR. Rational development and validation of a new microbiological assay for linezolid and its measurement uncertainty. *Talanta*, 2017: 127, 225-229.
- Saviano AM, Francisco FL, Ostronoff CS, LOURENÇO FR. Development, optimization, and validation of a microplate bioassay for relative potency determination of linezolid using a design space concept, and its measurement uncertainty. *Journal of AOAC International*, 2015: 98, 1267-1275.
- Saviano AM, LOURENÇO FR. Uncertainty evaluation for determining linezolid in injectable solution by UV spectrophotometry. *Measurement*, 2013: 46, 3924-3928.
- Saviano AM, Madruga ROG, LOURENÇO FR. Measurement uncertainty of a UPLC stability indicating method for determination of linezolid in dosage forms. *Measurement*, 2015: 59, 1-8.
- Takano DEN, Reis PRS, Singh AK, LOURENÇO FR. Estimation of uncertainty for measuring dwsloratadine in tablets formulation using UV spectrophotometry. *Measurement*, 2017, in press.
- Traple MAL, Saviano AL, Francisco FL, LOURENÇO FR. Measurement uncertainty in pharmaceutical analysis and its application. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2014: 4, 1-5.



OBRIGADO!!!

Felipe R. Lourenço
feliperl@usp.br