

PROJETO E CONSTRUÇÃO DE UM PICNÔMETRO A AR PARA CARACTERIZAÇÃO DE INSUMOS E PRODUTOS FARMACÊUTICOS

José Martins de Oliveira Jr.*, Newton Andréo Filho, Marco Vinícius Chaud, Marcos Moises Gonçalves e Norberto Aranha
Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Campus Seminário, CP 578, 18035-430 Sorocaba - SP, Brasil

José Robson de Lima Jr.

Curso de Física, Universidade de Sorocaba, Campus Trujillo, CP 578, 18035-430 Sorocaba - SP, Brasil

Recebido em 16/6/09; aceito em 6/2/10; publicado na web em 18/6/10

PROJECT AND CONSTRUCTION OF AN AIR PYCNOMETER TO CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICAL RAW MATERIALS. This paper describes a project, construction and test of a low cost air pycnometer, developed to be used preferentially in pharmaceutical research. A complete discussion of the construction, test and calibration of this equipment is presented and some measurements are made using pharmaceutical powders and dry granulations. The equipment performance has been estimated through its calibration curve, and the obtained value to its volume resolution is about 1%. This equipment is accomplished at the Applied Nuclear Physics Laboratory of University of Sorocaba (LAFINAU) in Sorocaba, SP, Brazil and it was denominated "Picnômetro a Ar Uniso - PICNAU".

Keywords: air pycnometer; pharmaceutical powders; project and construction.

INTRODUÇÃO

A densidade ou massa específica é um importante parâmetro físico-químico usado na caracterização de materiais e é definida como sendo a razão entre a massa e o volume ocupado por um corpo ou substância.¹ A densidade é denominada aparente, quando inclui no cálculo do volume, os espaços vazios que podem existir no interior da amostra; e, é denominada absoluta, verdadeira, real ou de partícula quando no cálculo do volume se considera apenas a parte sólida da amostra, livre dos espaços vazios.

Um material sólido, com formato regular, como um cubo ou uma esfera, pode ter sua densidade rapidamente determinada, pois a obtenção do volume pode ser feita através de medidas diretas nas dimensões do objeto. A dificuldade na determinação do volume aumenta quando o objeto tem formato irregular ou quando se consideram substâncias ou sólidos particulados na forma de granulados ou pós. Neste caso, a determinação do volume geralmente é feita imergindo-se a substância ou o objeto numa proveta graduada contendo um líquido, medindo-se o deslocamento produzido no líquido (picnometria a líquido).

Naturalmente, alguns problemas podem ser levantados ao se utilizar o método acima, entre eles, substâncias mais leves que o líquido; substâncias que se dissolvem no líquido; substâncias com estruturas porosas que dificultam o acesso do líquido, devido a sua tensão superficial e viscosidade e, substâncias com baixa permeabilidade que possuem poros de tamanho reduzido e com uma abertura estreita e alongada que, ao serem preenchidas com ar, se opõem à entrada do líquido. Considerando estes fatores, medidas de volume usando picnometria a líquido podem produzir resultados discrepantes para o valor do volume e, conseqüentemente, os valores obtidos para as densidades aparente e verdadeira também apresentarão grandes desvios.

Em 1936, Torstenson e Eriksson² desenvolveram um equipamento para medida de porosidade de solos, que pode ser considerado o primeiro picnômetro a ar. No final da década de 40, Page³ e Russel⁴ construíram aparelhos que também funcionavam com ar. Detalhes da construção e calibração destes equipamentos são apresentados nos trabalhos citados. Joyce,⁵ em 1961, foi o primeiro a propor o uso de

gás hélio, no lugar do ar, como forma de contornar problemas de adsorção do ar por alguns materiais, uma vez que o hélio é um gás inerte. Stonestrom e Rubin⁶ construíram um picnômetro usando uma seringa e não levaram em consideração possíveis mudanças de temperatura durante as medidas. Em 1990, Biolders *et al.*⁷ mostraram que existe grande variação nas medidas de densidade de partícula, feitas com solo vulcânico, quando o ar é substituído por hélio. Também foram conduzidos testes usando o dessecante sílica gel.⁷ Comercialmente existem vários modelos disponíveis de picnômetros,^{8,9} que operam com diferentes tipos de gases, possuem compartimento para amostras que podem variar de 0,5 até 150 cm³ e operam com precisão entre 0,06 até 1% nas medidas de volume, dependendo da configuração do equipamento.

Na área farmacêutica, o conhecimento da densidade de partícula de insumos (fármacos e excipientes) sólidos particulados na forma de granulados ou pós, utilizados na produção de medicamentos, tem grande importância, pois variação neste parâmetro pode induzir erros de formulação e de escalonamento, dificuldades na otimização dos processos de fabricação, ou indicar a presença de impurezas.¹⁰ Como o valor encontrado para a densidade verdadeira é altamente dependente do método utilizado para se obter o volume das partículas, a picnometria a gás é o método indicado para determinação de densidades de insumos utilizados pela indústria farmacêutica. Os princípios deste método são descritos na Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP) no capítulo denominado *Density of Solids*.¹¹

O propósito deste trabalho foi apresentar e discutir o projeto e a construção de um picnômetro de baixo custo, que funciona com ar comprimido, e sua validação com insumos utilizados pela indústria farmacêutica.

Fundamentos teóricos

O picnômetro a gás determina o volume verdadeiro de sólidos, por variação da pressão de um gás, numa câmara de volume conhecido.¹² Geralmente o gás utilizado é o hélio, por ser leve, inerte e monoatômico. Por serem leves, os átomos de hélio adquirem maior velocidade quadrática média, se comparados aos de um gás mais pesado nas mesmas condições, conferindo-lhes grande poder de difusão

*e-mail: jose.oliveira@prof.uniso.br

e permitindo que acessem poros e microestruturas não acessíveis para outros gases. No entanto, a escolha do gás depende dos propósitos da aplicação. A Figura 1 mostra um esquema do picnômetro descrito neste trabalho. Duas câmaras conectadas por uma válvula de expansão podem ser identificadas, sendo uma delas com volume V_m , utilizada como porta-amostra e a outra, com volume V_z , permanece vazia, sendo utilizada na pressurização do sistema.

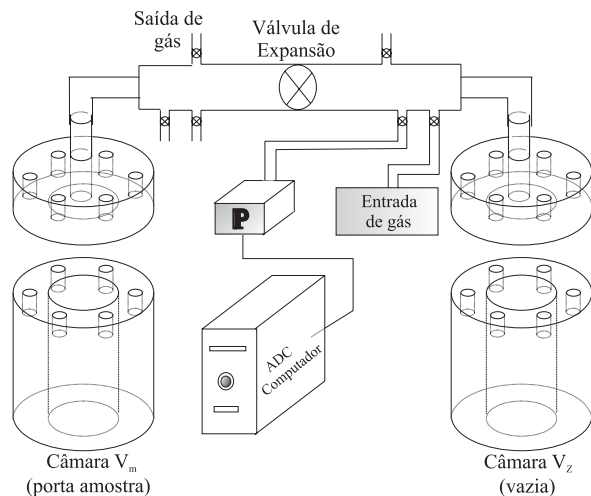


Figura 1. Desenho esquemático do picnômetro, mostrando as duas câmaras V_m e V_z , válvulas e tubulações, sensor de pressão, bomba para pressurização e computador

O funcionamento do picnômetro está baseado nas mudanças de pressão que ocorrem nas câmaras V_m e V_z , quando a válvula de expansão que as conecta é aberta. A lei dos gases ideais estabelece uma constância na relação entre pressão, volume e temperatura para um gás ideal confinado, como mostra a Equação 1.

$$PV = nRT \quad (1)$$

sendo: P a pressão absoluta (Pa), V o volume do reservatório (m^3), T a temperatura termodinâmica (K), n o número de mols do gás (Mol) e $R = 8,314 (m^3 Pa mol^{-1} K^{-1})$ a constante dos gases ideais.

Seguindo o desenvolvimento proposto por Thies *et al.*,¹³ a Equação 1, será aplicada aos dois estados assumidos pelo sistema, ou seja, o estado inicial onde se tem a válvula de expansão fechada, a câmara V_z pressurizada até uma certa pressão P_0 , enquanto a câmara V_m é mantida na pressão atmosférica (P_{atm}) e o estado final atingido pelo sistema, que é alcançado após se abrir a válvula de expansão e se espera as câmaras atingirem a pressão de equilíbrio P_f . Considerando que as trocas de calor entre o sistema e a vizinhança sejam desprezíveis e como não existem partes móveis que realizam trabalho sobre ou pelo sistema e considerando que não ocorreram variações de temperatura, aplica-se a lei dos gases ideais aos dois estados assumidos pelo sistema. Como forma de minimizar possíveis variações de temperatura entre os estados inicial e final, o picnômetro foi instalado em uma sala mantida à temperatura constante de 25 °C. Aplicando a lei dos gases ideais para o estado inicial, onde se tem a câmara V_z pressurizada até um valor arbitrário P_0 e a câmara que contém a amostra V_m mantida na pressão atmosférica, pode-se escrever a Equação 2 para a câmara vazia:

$$P_0 V_z = n_z RT \quad (2)$$

e para a câmara que contém a amostra, a Equação 3:

$$P_{atm} V_m = n_m RT \quad (3)$$

Abrindo-se a válvula de expansão, o sistema atinge a pressão de equilíbrio P_f , ocupando um volume final V_f igual à soma dos volumes V_z e V_m ($V_f = V_z + V_m$). Na verdade, o volume final é maior que a soma dos volumes das câmaras, pois contém além destes, os volumes dos trechos de tubulação que conectam as câmaras até a válvula de expansão. O valor verdadeiro do volume final não tem importância, pois como se pode ver a seguir, o que interessa é apenas a razão entre os volumes V_m e V_z . Escrevendo a lei dos gases ideais para o estado final tem-se:

$$P_f V_f = n_f RT \quad (4)$$

Considerando que não existem vazamentos no sistema, tem-se $n_f R = n_z R + n_m R$ o que conduz à Equação 5:

$$P_f V_f = P_0 V_z + P_{atm} V_m \quad (5)$$

Substituindo-se na Equação 5 $V_f = V_z + V_m$ e resolvendo-a para $Q = V_m / V_z$ encontra-se a razão entre o volume da câmara que contém a amostra e o volume da câmara vazia, ou seja:

$$Q = \frac{V_m}{V_z} = \frac{P_f - P_0}{P_{atm} - P_f} \quad (6)$$

Após uma calibração, a Equação 6 é utilizada para se obter o volume da amostra contida no interior da câmara V_m .

PARTE EXPERIMENTAL

Apresentação do sistema

A Figura 2 mostra uma fotografia do sistema, onde se podem ver em detalhes todas as partes que compõem o picnômetro. O sistema será identificado, a partir de agora, pela sigla PICNAU (Picnômetro a Ar da Universidade de Sorocaba). Como o objetivo foi construir um equipamento de baixo custo, optou-se por utilizar ar comprimido ao invés de outros gases, como nitrogênio, argônio ou hélio. No entanto, o sistema está apto a receber qualquer outro tipo de gás, mediante nova calibração. O PICNAU foi concebido para operar com uma ou mais câmaras porta-amostras, como forma de possibilitar a análise de objetos maiores ou, no caso de insumos farmacêuticos, permitir o uso de um volume maior de substâncias sólidas particuladas e, com isso, melhorar a precisão final da medida. Qualquer mudança na configuração do sistema deverá ser precedida por uma nova calibração.



Figura 2. Fotografia mostrando todas as partes que compõem o picnômetro. Câmara V_z (em primeiro plano), câmara V_m , sensor de pressão, bomba de ar comprimido e computador

Calibração do PICNAU

A calibração do sistema é o procedimento mais importante, a fim de garantir resultados precisos nas medidas de volume. A calibração foi feita utilizando-se uma série de esferas de aço inox, com volumes conhecidos ($1,792 \pm 0,028 \text{ cm}^3$ é o volume e o respectivo desvio de uma das esferas utilizadas na calibração), que foram introduzidas na câmara V_m , a fim de se obter a razão Q , para cada um dos conjuntos de esferas utilizados. O volume total usado na calibração foi de aproximadamente 34 cm^3 . As câmaras V_m e V_z têm cada uma um volume de aproximadamente 80 cm^3 . A calibração tem início com a câmara V_m vazia (sem esferas) e fazendo-se a pressurização da câmara V_z até aproximadamente $P_0=3,5 \text{ atm}$ (a calibração não depende do valor de pressão inicialmente utilizado; nos ensaios a pressão variou entre 3 a 5 atm). Os valores da pressão inicial (P_0) e da pressão atmosférica (P_{atm}) foram registrados. Abriu-se a válvula de expansão, esperou-se o sistema atingir o equilíbrio e anotou-se o valor da pressão final (P_f).

Os valores de pressão foram, então, utilizados no cálculo da razão $Q=V_m/V_z$ usando-se a Equação 6. Este procedimento foi repetido várias vezes sendo que, em cada medida, o volume da câmara V_m foi incrementado, através da colocação de novas esferas de aço no seu interior. Como forma de aumentar a precisão nas medidas de pressão, para cada pressurização do sistema (conjunto de dados contendo os valores de P_0 , P_{atm} e P_f), fizeram-se 3 tomadas de dados, com 100 mil medidas de pressão cada, obtendo-se assim os valores médios e seus respectivos desvios. Sem introduzir novas esferas, ou seja, mantendo o volume da câmara V_m , uma nova pressurização foi feita e um novo conjunto de dados obtido. Após se repetir este procedimento por cinco vezes, alterou-se o volume da câmara V_m , introduzindo novas esferas de aço, e repetiu-se todo o processo. Os dados gerados para cada conjunto de esferas introduzido na câmara V_m , após o tratamento estatístico, foram usados na construção da curva de calibração mostrada na Figura 3.

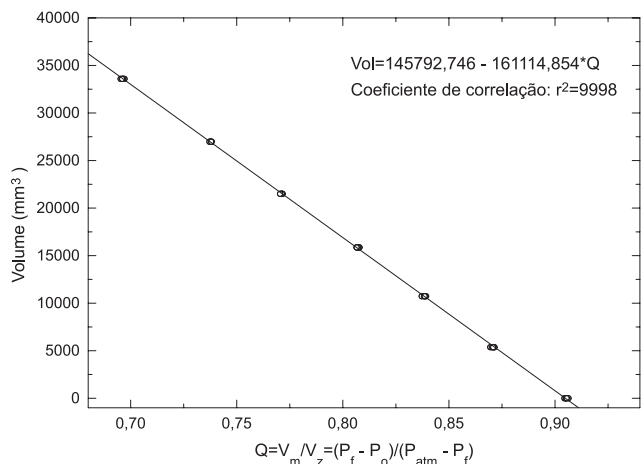


Figura 3. Curva de calibração do picnômetro a ar - UNISO (PICNAU)

Como a calibração foi feita num intervalo de 0-34 cm^3 , o equipamento deve ser usado com amostras que estejam dentro desta faixa de volume. A curva de calibração é linear, tendo coeficiente de correlação $r^2=0,9998$. A equação da reta ($\text{Vol} = a + b*Q$) obtida do ajuste linear entre o volume das esferas (mm^3) e a razão Q é:

$$\text{Vol} = 145792,746 - 161114,854 * Q \quad (7)$$

Os termos a e b que compõem a Equação 7 possuem os seguintes desvios $\Delta a = 246,7 \text{ mm}^3$ e $\Delta b = 305,9 \text{ mm}^3$, respectivamente. A Equação 7 fornece para uma amostra com volume em torno de

30 cm^3 , um desvio da ordem de 0,3 cm^3 , o que corresponde a um erro no volume de 0,8%. Outras fontes de erro de difícil quantificação como, por exemplo, variações de temperatura, pequenas variações de volume nas tubulações quando o sistema é pressurizado e flutuações na eletrônica durante as medidas não foram consideradas.

Fez-se uma análise mais detalhada do comportamento do PICNAU com relação a vazamentos de ar. A Figura 4 mostra este comportamento quando o sistema é pressurizado até aproximadamente 300 kPa e analisado durante 10 min. A taxa de vazamento média obtida da curva de calibração foi de 0,118 kPa/min.

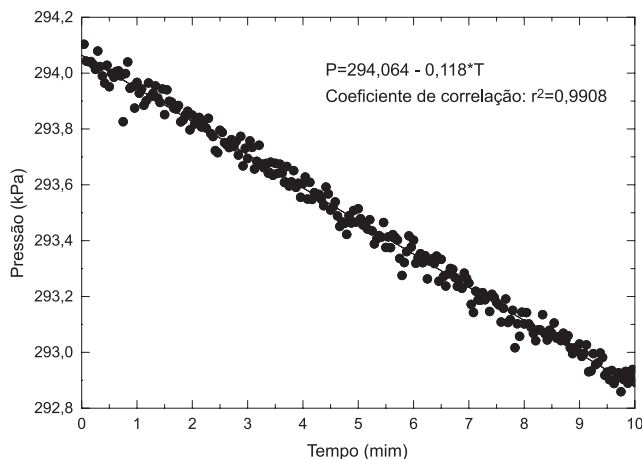


Figura 4. Variação da pressão do PICNAU em função do tempo

A Figura 5 mostra o comportamento do sistema durante uma tomada de dados, ou seja, no intervalo de tempo de aproximadamente 1 min, que compreende uma medida de P_{atm} , P_0 e P_f . Analisando-se os dados, pode-se verificar que o vazamento de ar durante o tempo de duração de uma tomada de dados ($\approx 1 \text{ min}$) é pequeno, sendo da ordem de 0,03% da pressão inicial, afetando pouco o valor obtido para as pressões. Não obstante, os valores das pressões poderiam ter sido corrigidos usando-se a taxa de vazamento, mas como todas as medidas foram feitas no mesmo intervalo de tempo, incluindo a calibração do sistema, após uma análise detalhada dos valores de pressão com e sem a correção da taxa de vazamentos, optou-se por não corrigir, pois a variação no valor da razão Q ficou dentro da nossa precisão experimental. Considerando-se todas as fontes de erros, acredita-se que o erro total no volume, ainda é menor do que 1%.

Aquisição dos dados

O sensor de pressão foi escolhido levando-se em consideração: custo, precisão e intervalo de pressões que o sensor iria operar. A escolha recaiu sobre um sensor comercializado pela empresa Pasco,¹⁴ modelo CI6532A, que opera na faixa de 0 a 6,9 atm e possui precisão, segundo o fabricante, de 0,004 atm quando usado com uma interface da Pasco, que tem conversor analógico-digital (ADC) de 12 bits. A fim de melhorar a precisão nas medidas de pressão, utilizou-se um ADC de 16 bits, que teoricamente pode aumentar a resolução do sensor para 0,00025 atm. O ADC utilizado consiste de um módulo comercializado pela empresa National Instruments,¹⁵ modelo NI-6251, que possui vários canais analógicos e digitais e uma série de outras funções que podem ser acessadas via programação. A interface homem-máquina e o sistema de aquisição de dados necessários para operar o PICNAU foram desenvolvidos usando-se a linguagem de programação LabView.¹⁶ A pressurização do sistema é feita utilizando-se uma bomba de ar comprimido manual. Teve-se o cuidado de não lubrificar a bomba, para evitar contaminação das medidas por óleo, e o ar

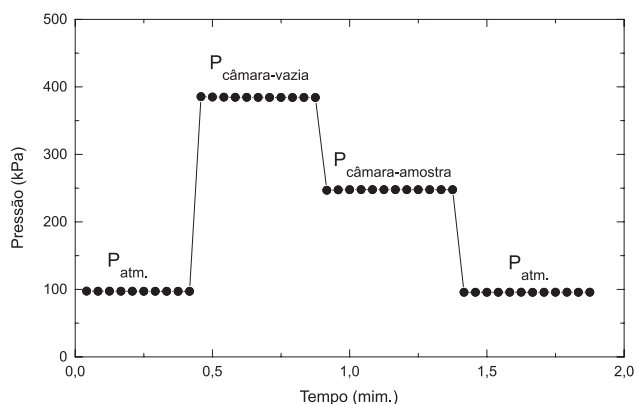


Figura 5. Variação da pressão do PICNAU, durante o tempo de uma tomada de dados

comprimido utilizado não passou por processo de secagem antes de ser pressurizado, no entanto, a umidade da sala onde o equipamento está instalado é controlada via condicionador de ar.

Insumos farmacêuticos

Como forma de avaliar o desempenho do PICNAU, escolheu-se alguns insumos (fármacos e excipientes) usados pela indústria farmacêutica para se obter as densidades verdadeiras. Os insumos escolhidos foram aqueles largamente usados pela indústria e que possuem valor de densidade verdadeira, facilmente encontrados na literatura.

As medidas foram feitas com os seguintes insumos: Cloreto de Sódio (Fabricante: CAQ- Casa da Química Ind. e Com. Ltda.; Lote: 07010012), Carbonato de Cálcio (Fabricante: CAAL- Reagentes Analíticos; Lote: 10053), Bicarbonato de Sódio (Fabricante: FMAIA Indústria e Comércio Ltda.; Lote: 32022), Lactose Monohidratado (Fabricante: FMAIA Indústria e Comércio Ltda.; Lote: 26432), Amido (Fabricante: Unilever Bestfoods Brasil Ltda.; Lote: s/n), Estearato de Magnésio (Fabricante: Natural Pharma; Lote: s/n), Celulose Microcristalina PH 101 (Fabricante: All Chemistry do Brasil Ltda.; Lote: ALL16412).

Outro teste foi conduzido utilizando esferas de celulose microcristalina com diferentes diâmetros. O diâmetro médio (d_m) das esferas varia entre 150 a 1200 μm . As amostras de celulose microcristalina usadas no teste foram: Cellets[®]-1000, $d_m=1200$ μm (Fabricante: Glatt Pharmaceutical Services; Lote: 03116503), Cellets[®]-700, $d_m=850$ μm (Fabricante: Glatt Pharmaceutical Services; Lote: 06L0042), Cellets[®]-350, $d_m=425$ μm (Fabricante: Glatt Pharmaceutical Services; Lote: 04013606), Cellets[®]-200, $d_m=277,5$ μm (Fabricante: Glatt Pharmaceutical Services; Lote: 03112504), Cellets[®]-100, $d_m=150$ μm (Fabricante: Glatt Pharmaceutical Services; Lote: 05G009). Como forma de avaliar os valores de densidade verdadeira, as amostras de celulose foram submetidas a duas medidas, uma feita com o PICNAU e outra utilizando um

picnômetro comercial (Micromeritics[®], modelo: AccuPyc II 1340) que opera com gás hélio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aplicações nas Ciências Farmacêuticas

O valor da densidade verdadeira de insumos usados pela indústria farmacêutica foi obtido dividindo-se o valor da massa dos insumos, obtida por pesagem em balança semianalítica, pelo volume verdadeiro obtido pelo PICNAU. A Tabela 1 mostra o resultado das medidas conduzidas para vários insumos, seus respectivos desvios e a comparação com os valores encontrados na literatura.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que os valores para a densidade verdadeira, dos diferentes insumos analisados, são iguais aos valores encontrados na literatura, considerando-se os desvios experimentais. Valores mais discrepantes poderiam ter aparecido, uma vez que umidade, impurezas, etc. podem influenciar o valor da densidade verdadeira do insumo. Segundo Hancock *et al.*,¹⁰ o valor da densidade verdadeira para a grande maioria dos insumos utilizados pela indústria farmacêutica deve estar entre 1,2-1,6 g/cm^3 , pois estes são produtos geralmente de origem orgânica. Valores fora deste intervalo aparecem para produtos com estrutura química diferente, como os de origem inorgânica. Esta afirmação é corroborada pelos valores de densidade verdadeira apresentados na Tabela 1.

A Figura 6 mostra os valores de densidade verdadeira obtidos pelo PICNAU e pelo AccuPyc II, para as esferas de celulose microcristalina. Com exceção do valor encontrado para a amostra Cellets-1000, os valores de densidade verdadeira obtidos por picnometria a ar (PICNAU) e a hélio (AccuPyc II) são iguais, considerando-se os desvios experimentais. O valor da densidade verdadeira obtido para a amostra Cellets-1000, feita pelo AccuPyc II, é 2% maior que o valor obtido pelo PICNAU. Uma análise mais detalhada dos dados apresentados na Figura 6 mostra que os valores de densidade verdadeira obtidos pelo AccuPyc II são, em média, maiores que os obtidos pelo PICNAU. Esta diferença pode ser explicada pelo fato do gás hélio penetrar mais facilmente nos espaços vazios contidos no interior das esferas de celulose, resultando numa medida de volume da parte sólida menor do que a obtida quando o gás utilizado é o ar. Sendo assim, os valores de densidade verdadeira obtidos por picnometria a hélio devem ser maiores que os obtidos por picnometria a ar.

Para todos os insumos analisados, independente da sua constituição ou porosidade, o tempo máximo que o sistema levou para atingir o equilíbrio, após a abertura da válvula de expansão, foi de 1 min.

CONCLUSÕES

Foi projetado, construído e testado um picnômetro de baixo custo, que funciona a ar, de fácil operação e fornece resultados

Tabela 1. Volume e densidades verdadeiras de insumos utilizados pela indústria farmacêutica

Insumo	Massa (g)	Volume (cm^3)	Densidade verdadeira-determinada (g/cm^3)	Densidade verdadeira-determinada (g/cm^3)
Cloreto de Sódio	$78,68 \pm 0,01$	$36,35 \pm 0,38$	$2,16 \pm 0,02$	$2,17^{17}$
Carbonato de Cálcio	$69,09 \pm 0,01$	$25,33 \pm 0,31$	$2,73 \pm 0,03$	$2,70^{17}$
Bicarbonato de Sódio	$52,18 \pm 0,01$	$24,32 \pm 0,36$	$2,14 \pm 0,03$	$2,17^{17}$
Lactose Monohidratado	$46,94 \pm 0,01$	$30,21 \pm 0,33$	$1,55 \pm 0,02$	$1,54^{17}$
Amido	$44,96 \pm 0,01$	$30,26 \pm 0,33$	$1,48 \pm 0,02$	$1,48^{17}$
Estearato de Magnésio	$36,71 \pm 0,01$	$32,67 \pm 0,36$	$1,12 \pm 0,02$	$1,09^{17}$
Celulose Microcristalina PH 101	$28,09 \pm 0,01$	$17,78 \pm 0,42$	$1,58 \pm 0,04$	$1,58^{18}$

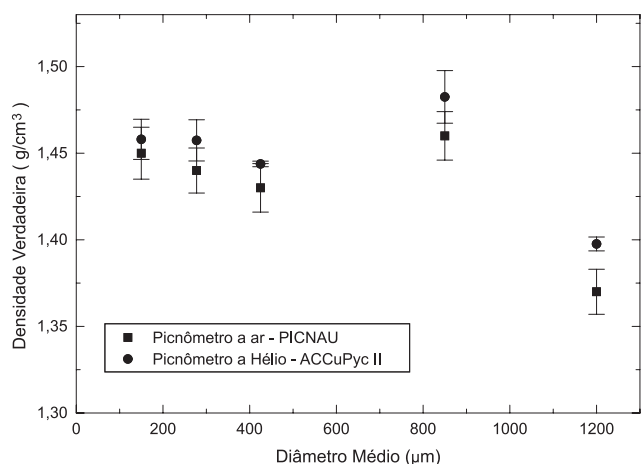


Figura 6. Valores de densidade verdadeira, para esferas de celulose microcristalina, obtidos por picnometria a ar e a hélio

rápidos e com a precisão adequada para o uso em geral. O equipamento, denominado PICNAU, foi testado com uma série de insumos utilizados pela indústria farmacêutica e os valores encontrados para a densidade verdadeira foram iguais aos da literatura, considerando-se os desvios experimentais. Comparando-se os valores de densidade verdadeira obtidos por picnometria a ar, com o PICNAU, e a hélio, com o AccuPyc II, para esferas de celulose microcristalina de diferentes diâmetros, também se obtêm valores iguais, considerando-se os erros experimentais (com exceção da amostra Cellets®-1000, que apresentou valor 2% maior para medida com gás hélio). O custo total do PICNAU, considerando-se o valor aproximado dos itens sensor de pressão, conversor analógico-digital e custo de usinagem das câmaras foi de aproximadamente R\$ 5.000,00, o que corresponde a cerca de 10% do valor de um equipamento comercial similar. O sistema mostrou-se eficaz nas medidas de volume para objetos e ou substâncias com até 35 cm³ de volume, tendo os resultados precisão em torno de 1%.

REFERÊNCIAS

- Serway, R. A.; Jewett Jr., J. W.; *Princípios de Física*, 1ª ed., Pioneira Thomson Learning: São Paulo, 2004, vol. 1.
- Torstensson, G.; Eriksson, S.; *Soil Sci.* **1936**, *42*, 405.
- Page, J. B.; *Soil Sci. Soc. Am. Proc.* **1947**, *12*, 81.
- Russel, M. B.; *Soil Sci. Soc. Proc.* **1949**, *14*, 73.
- Joyce, R. J.; *Conf. Preprint: Inst. Soc. Am.*, PN 79-La61, 1961.
- Stonestrom, D. A.; Rubin, J.; *Water Resour. Res.* **1989**, *25*, 1947.
- Biielders, C. L.; De Backer, L. C.; Delvaux, B.; *Soil Sci. Soc. Am. J.* **1990**, *54*, 822.
- Micromeritics Instrument Corporation; *MultiVolume Pycnometer 1305 and AccuPyc™ II 1340 Gas Displacement Pycnometry System, Product information Sheet, One Micromeritics Drive, Norcross, Georgia 30093-1877*, 1993.
- Beckman Instruments, Inc.; *Model 930 Air Comparison Pycnometer; Data Sheet 7345A*, Beckman Instruments, Inc., Scientific Instruments Division, P. O. Box C-1900, Irvine, California 92713, 1981.
- Hancock, B. C.; Colvin, J. T.; Mullarney, M. P.; Zinchuk, A. V.; *Pharm. Technol.* **2003**, *27*, 64.
- USP 25-NF 20; *United States Pharmacopeial Convention Inc.*, Rockville, MD, 2002.
- Webb, P. A.; Orr, C.; *Analytical Methods in Fine Particle Technology*, Micromeritics Instrument Corporation: USA, 1997.
- Thies, C.; Geddis, A. M.; Guzman, A. G.; Bassett, R. L.; *Technical Report* (1996), doi:10.2171/380359, NUREG/CR-6457.
- http://store.pasco.com/pascostore/showdetl.cfm?&DID=9&Product_ID=1420&page=Manuals, acessada em Maio 2009.
- <http://sine.ni.com/nips/cds/view/p/lang/en/nid/14124>, acessada em Maio 2009.
- <http://www.ni.com/labview>, acessada em Maio 2009.
- Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., eds.; *Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*, Electronic version, 2006.
- Tobyn, M. J.; McCarthy, A. P.; Staniforth, J. N.; Edge, S.; *Int. J. Pharm.* **1998**, *169*, 183.