

DETERMINAÇÃO DE ELEMENTOS QUÍMICOS EM MEDICAMENTOS SINTÉTICOS PELO MÉTODO DE ANÁLISE POR ATIVACÃO COM NÊUTRONS

Marina Nanó Araujo^{1,2} e Mitiko Saiki¹

¹ Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN- CNEN/SP)
Av. Professor Lineu Prestes, 2242
05508-000 São Paulo, SP, Brasil
mitiko@ipen.br

² Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP/SP)
Av. Professor Lineu Prestes, 748
05508-000 São Paulo, SP, Brasil
marina.nano.araujo@usp.br

RESUMO

Nas últimas décadas, com o conhecimento do papel dos elementos químicos na saúde humana e o aperfeiçoamento de métodos analíticos, análises de impurezas de elementos químicos em medicamentos sintéticos se tornaram de grande interesse. O objetivo deste estudo foi determinar pelo método de Análise por Ativação com Nêutrons (NAA) elementos químicos presentes em dois medicamentos codificados de D e R, muito utilizados pela população. O medicamento D é utilizado como analgésico e atua aliviando a dor e a febre e o R é utilizado para a redução dos níveis de colesterol e triglicérides. Para análise, os dois medicamentos foram triturados na forma de pó e, alíquotas de cada uma das amostras foram pesadas e irradiadas com os padrões sintéticos dos elementos no reator nuclear IEA-R1, sob fluxo de nêutrons térmicos por 16 h. Após adequados tempos de decaimento, as atividades gama das amostras e padrões foram medidas usando um detector de germânio hiperpuro ligado a um analisador digital de espectro. Nos medicamentos D e R foram determinados os elementos Br, Co, Cr, Cs, Fe, K, Na, Sb, Sc e Zn e, no medicamento R, além destes elementos, foi determinado o CA. Para avaliar a qualidade analítica dos resultados, foi analisado o material de referência certificado INCT MPH-2 (Mixed Polish Herbs) e os resultados obtidos indicaram uma boa reprodutibilidade e concordância com os valores do certificado. O estudo demonstrou a viabilidade de aplicar o método NAA na avaliação dos elementos presentes em medicamentos sintéticos. Além disso, os resultados obtidos pelos limites de detecção e de quantificação indicaram uma alta sensibilidade do método para análise.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem sido de grande interesse a determinação de elementos químicos nos produtos farmacêuticos devido às mudanças nos requisitos do regulamento e à necessidade de mudar e atualizar os testes e os limites recomendados nas farmacopeias. Muitos dos procedimentos analíticos anteriormente usados rotineiramente, para avaliar a qualidade dos produtos farmacêuticos das farmacopeias oficiais, recomendavam ensaios para garantir a identidade e a pureza das matérias primas e dos produtos comercializados. Entretanto, hoje, os requisitos de limites máximos de impureza toleráveis de elementos químicos nestes

produtos têm despertado muita atenção, e muitos dos métodos tem sido revisados e aprimorados.

Segundo Lewen [1], nas últimas décadas, as determinações confiáveis de elementos químicos em produtos farmacêuticos têm sido de grande interesse pelas indústrias farmacêuticas devido à possibilidade de usar instrumentação analítica moderna, que permite os analistas a fornecerem informações específicas, precisas e significativas relacionadas a esses produtos. Além disso, as novas diretrizes da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), da Farmacopeia Europeia (EP) e a Conferência Internacional sobre Harmonização para regulamentar as impurezas de elementos em produtos farmacêuticos têm mostrado a necessidade de desenvolver métodos validados para estas determinações [2].

No desenvolvimento e na fabricação de produtos farmacêuticos, várias fontes podem causar contaminação por impurezas de elementos químicos. Estas impurezas podem se originar de diversas fontes, como dos catalisadores, dos reagentes usados na síntese da substância farmacêutica ativa, dos excipientes (como agentes estabilizantes, aglutinantes, agentes responsáveis pelo sabor, cor, revestimentos, ingredientes ou matéria prima da substancia ativa, etc) e das impurezas oriundas do equipamento usado na manufatura. Dessa maneira, a procura por desenvolvimentos de métodos confiáveis cresce cada vez mais, pois aumenta também a preocupação com a saúde humana na possível ingestão desses contaminantes, por exemplo, de metais pesados, que muitas vezes podem ser residuais nos processos industriais, como na produção de fármacos [3].

Além disso, vários elementos que não eram comumente usados no passado, por exemplo, elementos de terras raras e elementos do grupo da platina estão sendo cada vez mais utilizados nas indústrias modernas para a produção de vários novos materiais e de produtos acabados, inclusive dos produtos farmacêuticos [4]. Assim, métodos analíticos, os quais fornecem resultados com uma maior precisão e exatidão e que não requerem a etapa da dissolução ou grandes quantidades de amostras tornam-se benéficos [5]. As análises de medicamentos permitirão quantificar as impurezas provenientes dos produtos, do excipiente ou da embalagem. Os contaminantes encontrados podem ser tóxicos e causar os efeitos colaterais ou ainda afetar a validade ou estabilidade do produto.

Face ao exposto e na fase atual em que órgãos governamentais do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estão investindo maiores esforços no sentido de controlar e fiscalizar todos os produtos relacionados ao consumo humano, é de grande importância o estudo de produtos farmacêuticos uma vez que eles podem conter elementos tóxicos ou não apresentar a composição indicada nos rótulos. Estas determinações de elementos químicos são de grande importância não só para a população e a classe médica, mas também para as indústrias no controle da sua produção.

Relativamente às análises de produtos farmacêuticos, várias técnicas analíticas vêm sendo utilizadas. Dentre os trabalhos realizados para análise destes produtos, destaca-se o trabalho de Barin et al [6] que fizeram uma revisão sobre determinações de impurezas em produtos farmacêuticos e matrizes relacionadas por métodos baseados na espectrometria de emissão com fonte de plasma acoplada indutivamente. Estes autores apresentaram sobre as vantagens e limitações da técnica e abordaram sobre a necessidade de dissolução da amostra e do problema de interferências.

Na publicação de Capote et al [7] aplicaram a técnica de análise por ativação com nêutrons (NAA) na determinação de elementos em três radiofármacos. Seus resultados demonstraram exatidão e precisão, bem como rapidez na análise.

O objetivo do presente estudo foi aplicar o método de Análise por Ativação com Nêutrons (NAA) para determinação de elementos químicos e das impurezas nos medicamentos sintéticos. Este método apresenta as vantagens por ser uma técnica não destrutiva, pequena quantidade de amostra requerida, além de apresentar baixos limites de detecção para vários elementos e uma boa precisão e exatidão nos resultados.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Materiais e Métodos

2.1.1. Medicamentos

Foram analisados dois medicamentos sintéticos bastante utilizados pela população, codificados de D e R, os quais foram adquiridos na forma de comprimidos em farmácias na cidade de São Paulo.

O medicamento D apresenta na sua bula como principais componentes o ácido acetilsalicílico e a cafeína e, como excipientes, o amido e corante vermelho de eritrosina. Este medicamento é utilizado como analgésico, atuando no alívio da dor e da febre e, apresenta como dose máxima recomendada seis comprimidos por dia. Já o medicamento R contém na sua composição rosuvastatin cálcica e, de acordo com a bula, os excipientes a saber: lactose monoidratada, celulose hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho. Este medicamento é utilizado para a redução de níveis de LDL-colesterol, triglicérides e colesterol total e é apresentado na dosagem de 10 e de 20 mg , e, segundo a posologia, a dose máxima recomendada é de 40 mg por dia.

Para verificar a homogeneidade da massa dos comprimidos, dez comprimidos de cada medicamento foram pesados individualmente em uma balança analítica da marca Shimadzu com precisão de 0,00001 g. Depois da pesagem, estes comprimidos foram triturados manualmente na forma de pó, utilizando um almofariz de ágata. A seguir, cerca de 250 mg de cada medicamento moído foram pesados em pesafiltro para a determinação de umidade. Para isso, essas alíquotas foram secas em uma estufa a 85 °C, durante 24 h ou até que obtivesse massa constante. Tendo a diferença da massa do medicamento antes e a após secagem, foram obtidas percentagens de perda de umidade. Estes valores de perda de umidade foram utilizados nos cálculos das concentrações dos elementos na base seca.

Para a NAA, alíquotas de 140 a 170 mg de cada uma das amostras foram pesadas em invólucros de polietileno, usando a mesma balança analítica utilizada na pesagem dos comprimidos. Estes invólucros de polietileno utilizados foram confeccionados usando folhas de polietileno incolor, seladora para plástico e folha de celofane. Estas folhas de polietileno foram previamente desmineralizadas usando solução de ácido nítrico p.a. diluído e água

purificada MILLIQ, seguida de secagem à temperatura ambiente tomando-se o cuidado para evitar contaminação.

2.1.2. Material de referência certificado

A análise do material de referência certificado teve como objetivo avaliar a qualidade analítica dos resultados. Para esta análise, utilizou-se o material de referência certificado (MRC) Mixed Polish Herbs (INCT MPH-2), proveniente do Institute of Nuclear Chemistry and Technology, da Polônia. Este material foi adquirido na forma de pó e as condições de análise foram as mesmas dos medicamentos. No caso, foi utilizado um MRC de origem vegetal devido a não disponibilidade de um com composição semelhante a do medicamento.

2.1.3. Padrões sintéticos de elementos

Para quantificar os elementos pelo método comparativo de análise por ativação com nêutrons foram preparados os padrões sintéticos dos elementos. Para isso, foram preparadas soluções padrões sintéticas de elementos simples ou multielementares utilizando soluções padrões certificadas adquiridas da Specx Certiprep, USA. Os dados das soluções de padrões sintéticos utilizadas são apresentados da Tabela 1.

Alíquotas de 50 µL de cada uma das soluções dos padrões foram pipetadas, utilizando uma pipeta previamente verificada quanto a sua calibração, em tiras de papel de filtro Whatman nº 40 de dimensões de 1,5 cm x 3,5 cm. Essas tiras de papel com solução pipetada foram secas no interior de um dessecador, por 24 h à temperatura ambiente. Depois, essas tiras foram dobradas e colocadas em invólucros de polietileno, os quais foram selados.

2.2. Procedimento de Análise por Ativação com Nêutrons

2.2.1. Irradiação e medição de atividades gama

As alíquotas das amostras, material de referência e padrões sintéticos de elementos, previamente preparadas em invólucros de polietileno, foram envoltas em folhas de alumínio. Em seguida, este conjunto de amostras e padrão foi embrulhado em uma nova folha de alumínio e colocado em dispositivo chamado de “coelho” para irradiação no reator nuclear de pesquisa IEA-R1. Para a determinação dos elementos As, Br, Ca, Cd, Cr, Co, Cs, Cu, Fe, K, La, Mo, Na, Rb, Sb, Se, Sc e Zn foram realizadas irradiações de longa duração, de cerca de 16 h e fluxo de nêutrons térmicos de $4,3 \times 10^{12} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Após adequados tempos de decaimento, as medições das atividades gama dos radioisótopos das amostras e padrões foram feitas usando um detector semicondutor de germânio hiperpuro da marca Canberra ligado a um analisador digital de espectro DAS 1000 também da Canberra e a um microcomputador.

Foram realizadas três séries de medições para diferentes tempos de decaimentos. A primeira contagem foi realizada depois de 3 dias de decaimento, para a determinação de As, Br, K, La e Na. A segunda e a terceira medições foram feitas após 7 e 14 dias de decaimento, respectivamente, para a determinação de Ca, Co, Cr, Cs, Fe, RB, Sb, Sc e Zn. Os tempos de contagens dos padrões variaram de 5400 a 6000 segundos e das amostras, de 36000 a 50000 segundos.

Para a aquisição dos dados e processamento dos espectros, foi utilizado o programa Genie 2000, versão 3.1, da Canberra. Este programa nos fornece as taxas de contagem e as energias dos raios gama.

Tabela 1: Dados das concentrações de elementos e massas dos elementos irradiados.

Código do Padrão	Elemento	Concentração dos elementos ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Massa do elemento (μg)
N3	Na	4006,56	200,328
Br6	Br	99,92	4,996
L6	K	10013,59	500,680
	La	11,995	0,600
	Cs	12,019	0,601
	Sc	1,5993	0,080
	Co	2,996	0,150
	Cd	200,072	10,004
F6	Ca	10012,4	500,620
	Rb	200,008	10,0004
	Fe	7226,209	361,311
	Zn	722,333	36,117
S6	As	29,999	1,499
	Cu	1999,92	99,996
	Se	160,202	8,0101
	Cr	40,198	2,010
	Mo	60,177	3,009
	Sb	12,035	0,602

2.2.2. Identificação dos radioisótopos e cálculo de concentrações

A identificação dos radioisótopos dos espectros gama foi feita por meio das energias dos raios gama e pelo tempo de meia vida. Os dados nucleares dos radioisótopos utilizados são apresentados na Tabela 2.

As concentrações dos elementos (C_a) foram calculadas pelo método comparativo, utilizando a Equação 1 [9].

$$C_a = \frac{m_p \cdot A_a \cdot e^{\frac{0,693(t_{da} - t_{dp})}{t_{1/2}}}}{M_a \cdot A_p} \quad (1)$$

Em que: A_a é a taxa de contagem do radioisótopo da amostra, A_p é a taxa de contagem do radioisótopo do padrão, M_a é a massa total da amostra, m_p é a massa do elemento do padrão,

t_{da} é o tempo de decaimento da amostra, t_{dp} é o tempo de decaimento do padrão e $t_{1/2}$ é a meia vida do radioisótopo.

Tabela 2: Dados nucleares dos radioisótopos utilizados no trabalho [8].

Elemento	Radioisótopo	Meia vida	Energia em raios gama (keV)
As	^{76}As	26,32 h	559,10
Br	^{82}Br	35,3 h	776,52
Ca	^{47}Ca	4,54 d	1297,09
Cd	^{115}Cd	53,46 h	527,91
Co	^{60}Co	5,27 a	1173,24
Cr	^{51}Cr	27,7 d	320,08
Cs	^{134}Cs	2,06 a	795,85
Cu	^{64}Cu	12,7 h	1345,77
Fe	^{59}Fe	44,5 d	1099,25
K	^{42}K	12,36 h	1525,89
La	^{140}La	40,27 h	1596,21
Mo	^{99}Mo	65,94 h	739,58
Na	^{24}Na	14,96 h	1368,60
Rb	^{86}Rb	18,66 d	1076,60
Sb	^{122}Sb	2,7 d	564,24
	^{124}Sb	60,2 d	1690,98
Sc	^{46}Sc	83,81 d	889,28
Se	^{75}Se	119,77 d	264,66
Zn	^{65}Zn	243,9 d	1115,55

2.3. Tratamento dos Dados Obtidos

Aos resultados obtidos nas análises, foram calculados a média aritmética, desvio padrão relativo e erro relativo.

2.3.1. Limites de detecção e de quantificação

Nas amostras de medicamentos, elementos de interesse, como o As, Cd e o Cu, não foram detectados nas condições experimentais de NAA utilizadas. Para se ter uma ideia da sensibilidade da técnica utilizada, foram avaliados os limites de detecção e de quantificação, adotando-se o critério de Currie [10].

O limite de detecção é a concentração mínima que pode ser detectado por um determinado método com um nível de significância de 5% e o limite de quantificação é a menor concentração do elemento que pode ser quantificada a um nível de significância de 5%. Segundo o critério de Currie, na NAA a quantidade mínima detectável e a quantificável em termos de taxas de contagens são calculadas, respectivamente, pelas Equações 2 e 3.

$$LDT = \frac{3,29\sqrt{BG}}{LT} \quad (2)$$

$$LQT = \frac{10\sqrt{BG}}{LT} \quad (3)$$

em que LDT e LQT são as taxas de contagens correspondentes às concentrações mínimas detectável e quantificável, respectivamente; BG é taxa de contagem referente à área sob o pico e LT é o tempo de medição ou contagens.

Uma vez obtidos os valores de LDT e LQT, os valores em concentrações foram calculados pelo método comparativo usando a relação (1).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas determinações de umidade dos materiais analisados, foram obtidas perdas de 4,5 % para o material de referência Mixed Polish Herbs (MPH-2) e, de 1,2 % e 1,9 % para os medicamentos D e R, respectivamente. Estes resultados foram utilizados no cálculo das concentrações de elementos na base seca.

Aos resultados das determinações das massas dos comprimidos dos medicamentos, foram calculadas suas médias e desvio padrão relativo. Para a amostra D, obteve-se a massa média e o desvio padrão de $(0,5842 \pm 0,0066)$ g, com o desvio padrão relativo de 1,12 %. Para a amostra R, obteve-se a massa média e desvio padrão de $(0,31153 \pm 0,0023)$ g, com desvio padrão relativo de 0,87 %. Estes resultados indicaram a homogeneidade das massas entre os comprimidos do mesmo medicamento.

Os resultados obtidos na análise do material de referência certificado MPH-2 Mixed Polish Herbs são apresentados na Tabela 3. Nesta Tabela são apresentados as médias das concentrações com desvios padrão, desvios padrão relativos, erros relativos e valores do certificado [11] para comparação.

Nesta Tabela 3, verifica-se que os desvios padrão relativos são inferiores à 15 % para a maioria dos elementos, indicando uma boa precisão dos dados obtidos. Também os dados obtidos indicam uma boa concordância com valores certificados com porcentagens de erro relativo inferiores a 11,4%.

Os limites de detecção e de quantificação na NAA dos medicamentos D e R apresentados na Tabela 5, mostraram alta e suficiente sensibilidade para detecção de diversos elementos nos medicamentos sintéticos analisados.

Tabela 3: Concentrações de elementos obtidos no material de referencia certificado MPH-2 Mixed Polish Herbs

Elementos	M ± DP ^a	DPR ^b , %	ER ^c , %	Valores do Certificado
As, ng g ⁻¹	169 ± 15	8,8	-11,3	191 ± 23
Br, µg g ⁻¹	7,89 ± 0,62	7,9	2,3	7,71 ± 0,61
Ca, %	1,04 ± 0,06	5,4	-3,6	1,08 ± 0,07
Co, ng g ⁻¹	217 ± 7	3,3	3,4	210 ± 25
Cr, µg g ⁻¹	1,75 ± 0,09	5,1	3,6	1,69 ± 0,13
Cs, ng g ⁻¹	76,4 ± 5,1	6,7	0,6	76 ± 7
Fe, mg kg ⁻¹	512 ± 77	15,2	11,4	(460) ^d
K, %	1,72 ± 0,04	2,4	-10,1	1,91 ± 0,12
La, ng g ⁻¹	600 ± 49	8,3	5,1	571 ± 46
Na, mg kg ⁻¹	331 ± 28	8,3	-5,3	(350) ^d
Rb, µg g ⁻¹	11,5 ± 0,8	7,6	7,1	10,7 ± 0,7
Sc, ng g ⁻¹	125 ± 2,9	2,3	1,7	123 ± 9
Zn, µg g ⁻¹	33,4 ± 2,9	8,4	-0,4	33,5 ± 2,1

a. Média e desvio padrão de 2 a 4 determinações; b. Desvio padrão relativo; c. Erro relativo; d. Valor informativo

Os resultados das análises dos medicamentos D e R da Tabela 4 indicam que foi possível a detecção dos elementos Br, Ca, Co, Cr, Cs, Fe, K, Na, Rb, Sb, Sc e Zn. Os elementos que apresentam teores mais altos foram Ca, Fe, K e Na. Os elementos Br, Rb e Zn apresentaram concentrações baixas, na ordem de µg g⁻¹ e os elementos Cs, La, Sb e Sc apresentaram teores baixos, da ordem de ng g⁻¹.

Tabela 4: Concentrações dos elementos nos medicamentos D e R

Elementos	Medicamento D		Medicamento R	
	M ± DP ^a	DPR ^b	M ± DP ^a	DPR ^b
Br, µg g ⁻¹	0,346 ± 0,019	5,8	1,74 ± 0,09	5,2
Ca µg g ⁻¹	ND ^c	ND	2390 ± 114	4,8
Co, ng g ⁻¹	18,9 ± 1,6	3,6	34,4 ± 4,0	11,6
Cr µg g ⁻¹	56,9 ± 7,3	12,9	52,7 ± 4,9	9,3
Cs, ng g ⁻¹	6,34 ± 0,48	7,5	4,53 ± 0,29	6,6
Fe, mg kg ⁻¹	3,59 ± 0,38	10,7	139,4 ± 8,9	6,4
K, µg g ⁻¹	11,46 ± 0,08	0,74	97,4 ± 16,8	17,2
Na, µg g ⁻¹	980 ± 111	11,3	586 ± 57	9,7
Sb, ng g ⁻¹	94,1 ± 5,9	6,3	3,68 ± 0,53	14,5
Sc, ng g ⁻¹	0,456 ± 0,067	14,8	14,89 ± 0,83	5,6
Zn, µg g ⁻¹	64,46 ± 3,41	5,6	0,200 ± 0,011	5,9

a. Média e desvio padrão de 2 a 4 determinações; b. Desvio padrão relativo; c. Não detectado

Tabela 5: Valores de limites de detecção e de quantificação para os medicamentos D e R

Elementos	Medicamento D		Medicamento R	
	Limite de Detecção	Limite de Quantificação	Limite de Detecção	Limite de Quantificação
As, ng g ⁻¹	1,5	4,6	5,0	15,2
Br, ng g ⁻¹	3,4	10,4	11,1	33,3
Ca, mg g ⁻¹	0,2	0,7	0,1	0,3
Co, ng g ⁻¹	1,4	4,4	2,0	6,1
Cr, ng g ⁻¹	9,9	30,1	14,9	45,4
Cs, ng g ⁻¹	2,0	5,9	2,9	8,9
Cd, µg g ⁻¹	0,6	1,7	1,3	3,9
Cu, µg g ⁻¹	1,04	3,2	NC ^a	NC
Fe, µg g ⁻¹	0,8	2,3	1,2	3,7
K, µg g ⁻¹	0,7	2,1	3,7	11,3
La, ng g ⁻¹	26,4	80,4	49,8	151,4
Rb, µg g ⁻¹	0,04	0,1	0,06	0,2
Sb, ng g ⁻¹	3,2	9,7	6,7	20,4
Sc, ng g ⁻¹	0,1	0,3	0,2	0,5
Zn, µg g ⁻¹	0,04	0,1	0,06	0,2

a. Não determinado

4. CONCLUSÃO

Pelos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que o procedimento de análise por ativação com nêutrons (NAA) aplicado permite a determinação de diversos elementos em medicamentos.

As análises do material de referência certificado demonstraram a viabilidade do uso do procedimento de NAA aplicado, uma vez que resultados exatos e precisos foram obtidos para a maioria dos elementos.

Também foi obtida uma boa reprodutibilidade dos resultados nas análises dos medicamentos, com desvio padrão relativo inferior a 15,0 % para a maioria dos elementos.

Para a determinação de demais elementos, como o Al, Mg, Mn, Ti e V, estão em andamento a aplicação da NAA por meio de irradiações de curta duração no reator.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro. A autora M. N. Araujo agradece ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica PIBIC.

REFERÊNCIAS

1. N. Lewen, “The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **55**, pp. 653-661 (2011).
2. O. Chahrour, J. Malone, M. Collins, V. Salmon, C. Greenan, A. Bombardier, N. Dunwoody, “Development and validation of an ICP-MS method for the determination of elemental impurities in TP-6076 active pharmaceutical ingredient (API) according to USP<232>/<233>”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **145**, pp. 84-90 (2017).
3. B. J. Shaw, D. J. Semin, M. E. Rider, M. R. Beebe, “Applicability of total reflection X-ray fluorescence (TXRF) as a screening platform for pharmaceutical inorganic impurity analysis”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **63**, pp. 151-159 (2012).
4. V. Balaram, “Recent advances in the determination of elemental impurities in pharmaceuticals- Status, challenges and moving frontiers”, *Trends in Analytical Chemistry*, **80**, pp 83-90 (2016).
5. M. Resano, M. D. R. Florez, I. Queralt, E. Margue, “Determination of palladium, platinum and rhodium in used automobile catalysis and active pharmaceutical ingredients using high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry and direct solid sample analysis”, *Spectrochimica Acta Part B*, **105**, pp. 38-46 (2015).
6. J. S. Barin, P. A. Mello, M. F. Mesko, F. A. Duarte, E. M. M. Flores, “Determination of elemental impurities in pharmaceutical products and related matrices by ICP- based methods”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **408**, pp. 4547-4566 (2016).
7. G. Capote, S. Ribeiro, M. A. Arribere, A. Hernandez, “Determination of elemental levels in radiopharmaceuticals by instrumental neutron activation analysis”, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **249**, pp. 657-661 (2001).
8. International Atomic Energy Agency, “*Practical aspects of operation neutron activation laboratory*” IEA- TEC – DOC 564, Viena, Austria (1990).
9. D. De Soete, R. Gijbels, J. Hoste, *Neutron activation analysis*, Willey-Interscience, New York, USA (1972).
10. L.A. Currie, “International recommendations offered on analytical detection and quantification concepts and nomenclature”, *Analytica Chimica Acta*, **391**, pp. 105-126 (1999).
11. Institute of Nuclear Chemistry and Technology, “*Polish Certified Reference Material for Multielement Trace Analysis Mixed Polish Herbs (INCT-MPH-2)*”, Dorodna, Poland (2002).