Received: April 1, 2008 Accepted: June 7, 2008

Avaliação da Qualidade e Caracterização Físico-Química de Piroxicam - Matéria-Prima

Fernanda C. BRANDÃO ¹, Lucas F. BERTI ², Marcos A.S. SILVA ¹ & Hellen Karine STULZER * ¹

¹ Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

² Laboratório de Combustão e Engenharia de Sistemas Térmicos, Departamento de Engenharia Mecânica, Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

RESUMO. A qualidade de formulações manipuladas é conseqüência direta da qualidade da matéria-prima empregada para sua obtenção. Dessa forma, características físico-químicas relacionados ao fármaco tais como tamanho de partícula, forma cristalina e solubilidade podem influenciar significativamente na velocidade de dissolução e biodisponibilidade de determinada preparação farmacêutica. Neste estudo, quatro amostras de matéria-prima piroxicam foram avaliadas, objetivando a caracterização e a avaliação da qualidade das mesmas. Ensaios como descrição, solubilidade, ponto de fusão, infravermelho, perda por dessecação e quantificação foram realizados, assim como microscopia eletrônica de varredura e análise de imagens. Os resultados obtidos nos ensaios de descrição e infravermelho confirmaram a autenticidade das amostras, enquanto os obtidos nos ensaios de ponto de fusão, perda por dessecação e quantificação sugerem a possível presença de impurezas nas mesmas. Diferenças morfológicas relacionadas à forma, ao tamanho e à distribuição de tamanho de partículas foram encontradas e podem estar diretamente relacionadas a variações encontradas na solubilidade das amostras.

SUMMARY. "Quality Evaluation and Physicochemical Characterization of Piroxicam - Raw Material". Quality of manipulated formulations is a direct consequence of raw materials quality used for its attainment. Thus, drug related physicochemical characteristics such as particle size, crystalline form and solubility can have a significant influence on dissolution rate and bioavailability of a pharmaceutical formulation. In this report, four piroxicam raw material samples were evaluated, aiming its characterization and quality evaluation. Assays such as description, solubility, melting point, infrared spectroscopy, loss on drying and quantification have been carried out, as well as scanning electron microscopy and digital image analysis. The results obtained from description and infrared assays confirmed samples identity, while the results obtained from melting point, loss on drying and quantification assays suggest the possible presence of impurities in the samples. Morphological differences related to shape, size and particle size distribution were found, and can be directly related to variations founded on samples solubility.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, poucos setores da economia passaram por uma expansão tão grande e rápida como as farmácias magistrais. O aumento no número de estabelecimentos, de profissionais empregados e de fórmulas dispensadas demonstra o crescimento do setor ¹. Contudo, apesar das vantagens apresentadas pelo medicamento manipulado, tais como facilidade posológica e economia, e da crescente expansão do setor ainda é comum a falta de credibilidade

nos produtos manipulados, em função da suposta ausência de um controle de qualidade rigoroso de matérias-primas, produção e produtos acabados. Hoje, o grande desafio das farmácias magistrais é a produção de medicamentos e produtos de qualidade, com garantia de eficácia terapêutica e a segurança do paciente ^{1,2}.

Para tanto, o controle da qualidade torna-se uma ferramenta indispensável e de extrema importância, sendo que este, dentro da farmácia magistral, deve envolver tanto matérias-primas e

PALAVRAS CHAVE: Caracterização de matéria-prima, Controle de qualidade, Piroxicam. *KEY WORDS:* Piroxicam, Quality control, Raw material characterization.

* Autor a quem a correspondência deverá ser enviada: E-mail: hellen.stulzer@gmail.com

560 ISSN 0326-2383

processos de produção, quanto produtos acabados. O controle de qualidade de matérias-primas é a etapa inicial de todo o processo de verificação da qualidade do medicamento manipulado ³.

Estudo realizado pela Universidade Federal de Santa Catarina demonstrou que cápsulas de piroxicam manipuladas por distintas farmácias da cidade de Florianópolis apresentaram perfis de dissolução distintos, não sendo, portanto, intercambiáveis com os medicamentos genérico e de referência Feldene(r). Dentre as possíveis razões para tais variações entre as amostras, são citadas as diferenças na composição dos excipientes utilizados para a preparação das mesmas 4. No entanto, a questão da procedência e qualidade das matérias-primas utilizadas para a fabricação das cápsulas também deve ser considerada como fator importante nesse processo. A partir do estabelecimento dos parâmetros de qualidade para a matéria-prima, e considerandose um planejamento adequado e um controle do processo de produção do medicamento, a qualidade do produto final estará, em grande parte, assegurada 3.

O piroxicam (4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxida) (Fig. 1), protótipo da classe dos agentes antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), atua como um inibidor seletivo da enzima cicloxigenase (COX), a qual catalisa a biosíntese das prosta-

Figura 1. Fórmula estrutural do piroxicam.

glandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico 5,6.

Este fármaco é amplamente utilizado no tratamento da artrite reumatóide e osteoartrite em pacientes idosos. Além disso, apresenta-se como alternativa terapêutica para o tratamento da artrite gotosa aguda, condrocalcinose, espondilite anquilosante e inflamação não-reumática, entre outros distúrbios músculo-esqueléticos agudos ⁷⁻¹².

Diante do exposto acima, o presente estudo propõe avaliar a qualidade de quatro amostras de piroxicam matéria-prima, obtidas de distintos fornecedores, empregadas na fabricação de cápsulas manipuladas, em farmácias magistrais da cidade de Florianópolis, SC, Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Amostras de matéria-prima piroxicam (quatro amostras) foram obtidas de farmácias magistrais da cidade de Florianópolis, no mês de março de 2007, respeitando o critério de distinção entre fornecedores/fabricantes. Foi utilizado como substância química de referência (SQR) piroxicam com teor declarado de 99,9% (Galena - lote PRX2004026, China). Todos os reagentes utilizados apresentavam grau analítico.

Determinação dos Caracteres Organolépticos

As características organolépticas das amostras, tais como cor do material e cristalinidade, foram avaliadas por comparação com as especificações citadas nas Farmacopéias Americana e Portuguesa ^{13,14}. Para a realização deste ensaio, aproximadamente 0,1 g de amostra foi pesado e espalhada com o auxílio de uma espátula sobre papel filtro.

Solubilidade

A solubilidade das amostras de piroxicam foi avaliada em três diferentes solventes (água, cloreto de metileno e etanol), de acordo com classificação de solubilidade descrita na Farmacopéia Americana ¹³.

Ponto de Fusão

A determinação da temperatura e faixa de fusão das amostras foi realizada pelo método de Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), através de curvas analíticas obtidas na faixa de temperatura entre 25-500 °C. Utilizou-se célula calorimétrica sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL.min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C. min⁻¹ e uma cápsula de alumínio parcialmente fechada contendo a amostra.

Identificação por Espectroscopia no Infravermelbo

A espectroscopia no infravermelho por transformador de Fourier foi realizada em aparelho Perkin-Elmer modelo 1600, utilizando discos de KBr na faixa de 4000-400 cm⁻¹.

Perda por Dessecação

As determinações do teor de umidade nas amostras foram realizadas em balança de perda por dessecação. Para cada amostra aproximadamente 1,0 g de pó foi pesado e o teor de umidade calculado.

Doseamento por Espectroscopia no Ultravioleta

A determinação do teor de substância ativa nas amostras de piroxicam foi realizada por espectrofotometria na região do ultravioleta ⁴. As análises foram realizadas em triplicata, calculando-se as médias e o desvio padrão das respectivas amostras.

Microscopia Eletrônica de Varredura

Para a avaliação morfológica, utilizou-se equipamento de Microscopia Eletrônica de Varredura, modelo XL30 da marca PHILIPS. As amostras foram recobertas com ouro (350 Å) sob vácuo com o auxílio do aparelho Polaron modelo E 5000.

Distribuição e Tamanho de partícula -Análise de Imagens

A análise das imagens obtidas por MEV foi realizada através da utilização de software - IMAGO® - de acordo com metodologia descrita por Fernandes *et al.* ¹⁵ e Daïan *et al.* ¹⁶.

RESULTADOS E DISCUSSÃO Determinação dos Caracteres Organolépticos

A avaliação dos caracteres organolépticos consiste em uma análise importante na identificação inicial da matéria-prima. As quatro amostras de piroxicam apresentaram-se sob a forma de pó cristalino branco ou branco ligeiramente amarelado, estando de acordo com as referências farmacopéicas ^{13,14}.

Solubilidade

De acordo com Stegemann *et al.* ¹⁷ a solubilidade em diferentes solventes mostra-se como uma característica intrínseca de determinada molécula a qual é determinada de acordo com sua forma no estado sólido. Assim, a avaliação da solubilidade de amostras de matéria-prima, que serão utilizadas na manipulação dos produtos farmacêuticos, tem papel fundamental na garantia de qualidade do produto final devendo, portanto, ser realizada adequadamente, durante o processo de controle de qualidade ^{2,17}.

As especificações relacionadas à solubilidade do piroxicam são: praticamente insolúvel em água, solúvel em cloreto de metileno e pouco solúvel em etanol ^{13,14}. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 1.

A solubilidade das quatro amostras em água e cloreto de metileno apresentou-se de acordo com as especificações farmacopéicas. Entretanto, a solubilidade apresentada pelas amostras A, B e C em etanol não foi compatível com o especificado nas farmacopéias, sendo muito pouco solúvel ao invés de pouco solúvel. Apenas a amostra D apresentou solubilidade de acordo com as especificações, apresentando maior solubilidade em etanol em relação às outras três.

Dentre as propriedades físico-químicas que podem influenciar a solubilidade, cita-se o polimorfismo, o qual é caracterizado pela a existência de distintas estruturas cristalinas para uma mesma substância ¹⁸. O polimorfismo do piroxicam tem sido investigado, e a existência de formas polimórficas relatada na literatura ¹¹. A presença de uma forma polimórfica diferente pode ser responsável pela maior solubilidade encontrada para a amostra D em etanol.

Considerando-se a influência que a solubilidade de um fármaco, pode ter na sua dissolução e, conseqüentemente, na sua biodisponibilidade, é possível que variações em propriedades biofarmacêuticas de cápsulas manipuladas com essas quatro amostras de piroxicam ocorram.

Ponto de Fusão

O ponto de fusão de determinada substância apresenta-se como uma propriedade física que auxilia na sua identificação, análise de pureza e estabilidade. A determinação deste é um dos métodos de identificação mais antigos utilizados para substâncias orgânicas ¹⁹. Dentre as técnicas utilizadas na determinação da faixa e do ponto de fusão está a Calorimetria Exploratória Dife-

Solvente	Especificações*	Amostra	Resultados
Água	PI	A	PI
		В	PI
		С	PI
		D	PI
Cloreto	S	A	S
de Metileno		В	S
		С	S
		D	S
Etanol	PS	A	MPS
		В	MPS
		С	MPS
		D	PS

Tabela 1. Solubilidade das amostras de piroxicam nos diferente solventes expressas por termos descritivos.* Especificações para a solubilidade do piroxicam descritas pelas Farmacopéias Americana e Portuguesa. PI: praticamente insolúvel; S: solúvel; PS: pouco solúvel; MPS: muito pouco solúvel.

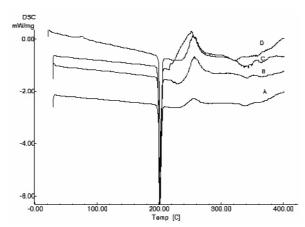


Figura 2. Curvas DSC das quatro amostras de piroxicam

Amostra	Temperatura de fusão T _{pico} (°C)	ΔН (J/g)
A	198,8	97,34
В	203,7	105,6
С	199,1	97,2
D	198,6	87,9

Tabela 2. Temperatura de fusão e entalpia das amostras de piroxicam.

rencial (DSC), técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura. Este método quantifica a perda ou ganho de calor resultante das mudanças físicas e químicas ocorridas na amostra em função da temperatura programada ²⁰.

As amostras de piroxicam apresentaram curvas DSC (Fig. 2), demonstrando evento endotérmico em torno de 199 °C, característico do processo de fusão do fármaco. Na Tabela 2 são apresentados os valores referentes ao ponto de fusão e à entalpia (ΔH), para as quatro amostras

O ponto de fusão do piroxicam descrito pela literatura varia de 198-200 °C ¹⁴. Assim, as amostras A, C e D encontram-se dentro da faixa de fusão aceita para o fármaco, comprovando a autenticidade das mesmas. A amostra B, por sua vez, apresentou ponto de fusão levemente acima da faixa descrita, fato este que pode estar relacionado à presença de impurezas na amostra.

Identificação por Espectroscopia no Infravermelbo

A espectroscopia na região do IV fornece informações sobre a estrutura e a conformação molecular da substância no estado sólido por investigar as vibrações dos átomos. No setor farmacêutico, é usada em inúmeras aplicações, como em identificação de fármacos, avaliação da pureza, cristalinidade e estudos de compatibilidade ²¹. No presente trabalho, o objetivo da realização deste ensaio foi avaliar a autenticidade das amostras de piroxicam.

A Figura 3 apresenta os espectros no IV, das quatro amostras de piroxicam, assim como seu espectro de referência, disponível no banco de dados SDBS - Spectral Database for Organic Compounds. Através da comparação dos mesmos confirma-se a identidade das amostras. As amostras A, B e C apresentaram semelhança entre si, no entanto, a amostra D diferencia-se destas, apresentando uma banda em 3320 cm-1 e outra próximo a 855 cm⁻¹, enquanto as outras amostras apresentam bandas entre 3380 e 3390cm⁻¹ aproximadamente, sendo que a banda na região de 855cm-1 não está presente. Assim, sugere-se a possível existência de uma forma polimórfica do piroxicam, conforme observado por Vrecer et al. 11.

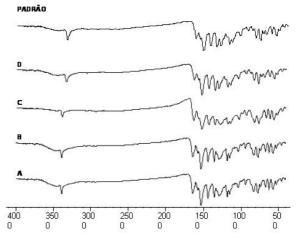


Figura 3. Espectros de absorção na região do IV (cm⁻¹) das amostras (de baixo para cima - A, B, C e D) e do padrão de piroxicam.

Perda por Dessecação

O ensaio de determinação de perda por dessecação tem como objetivo determinar a quantidade de substância volátil de qualquer natureza eliminada nas condições especificadas na monografia ¹⁹. Na Tabela 3 seguem os resultados obtidos para este ensaio.

Amostra	A	В	С	D
Resultados	0,55	0,20	0,61	0,10
Especificação USP*		< 0,	5%	

Tabela 3. Perda por dessecação das amostras de piroxicam. * Especificações para determinação de água.

As amostras B e D apresentaram valores de perda por dessecação dentro do limite permitido. Para as amostras A e C os valores apresentados foram acima do preconizado, sendo que os mesmos podem estar relacionados aos processos de transporte e/ou de armazenagem e/ou de manipulação incorretos dessas matérias-primas. Considerando a influência que a presença de água pode exercer na decomposição de determinado fármaco, como reações de hidrólise, por exemplo, é de extrema relevância o monitoramento deste parâmetro de qualidade.

Doseamento por Espectroscopia no Ultravioleta

Segundo metodologia descrita por Scheschowitsch *et al.* ⁴ para o doseamento do piroxicam, determinaram-se os teores das quatro amostras de matéria-prima. Na Tabela 4 seguem os teores de piroxicam calculados sobre as amostras previamente dessecadas.

Segundo a Farmacopéia Americana ¹³ o teor de piroxicam deve encontrar-se na faixa de 97,0-103,0%. De acordo com tal especificação, as amostras A, C e D encontram-se aprovadas, enquanto a amostras B reprovada, apresentando teor de fármaco inferior ao preconizado. Apesar do teor da amostra A estar abaixo do limite inferior estabelecido, considerando-se cálculos estatísticos a mesma encontra-se aprovada. A dimi-

nuição do teor de piroxicam apresentado pela amostra B pode estar relacionada à possível presença de impurezas na mesma, indicada pela variação ocorrida na temperatura de fusão.

Microscopia Eletrônica de Varredura

As fotomicrografias do padrão e das amostras de piroxicam submetidas ao MEV são apresentadas na Figura 4. Em relação ao aspecto morfológico, as amostras A, B e C apresentaram maior semelhança em relação ao padrão de piroxicam. A amostra D, por sua vez, apresentou aspecto distinto, sendo suas partículas mais arredondadas em relação às outras amostras. Quanto ao tamanho de partícula, algumas diferenças foram também visualmente observadas e são discutidas na próxima secção.

Análise de Imagens

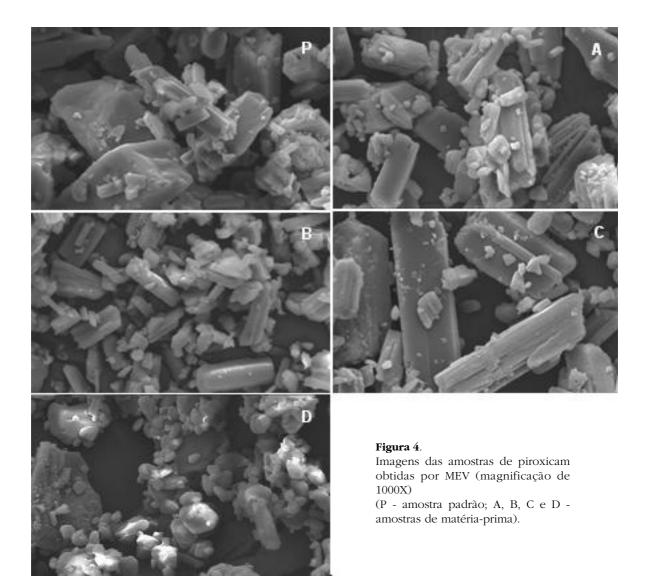
A determinação do tamanho de partícula foi realizada através da utilização do software IMA-GO®, a partir das imagens obtidas por MEV, sendo os resultados apresentados como raio equivalente de partícula, através de duas curvas: curva de distribuição e curva acumulada.

A curva de distribuição determina a freqüência de aparecimento dos respectivos tamanhos de raio equivalente de partícula, indicando o perfil de distribuição de tamanho de partícula na amostra. Por sua vez, a curva acumulada determina a percentagem cumulativa de partículas, com raio equivalente inferior ao valor referido no eixo x. Além disso, através da extrapolação da curva acumulada no eixo x, para y = 90%, pode-se determinar um valor conhecido como diâmetro 90 (D_{90}), o qual refere-se ao diâmetro máximo que 90% das partículas apresentam.

As informações obtidas a partir da análise de

Amostra	Análise	Abs (nm)	Teor (%)	Teor Médio (%)	DP
A	A1	0,4180	96,50	96,56	0,19
	A2	0,4117	96,41		
	A3	0,4192	96,78		
В	B1	0,4010	92,58	92,48	0,58
	B2	0,4026	93,00		
	В3	0,3979	91,86		
С	C1	0,4277	98,74	98,55	0,23
	C2	0,4295	98,30		
	C3	0,4272	98,62		
D	D1	0,4330	99,96	99,81	0,24
	D2	0,4329	99,94		
	D3	0,4312	99,54		

Tabela 4. Teores médios calculados para as amostras de piroxicam determinados por doseamento no UV.



imagens apresentam importância do ponto de vista farmacêutico, no sentido de estimar o perfil de distribuição e cumulativo de tamanho de partículas em determinada amostra, possibilitando a comparação entre os valores obtidos para diferentes amostras. É importante ressaltar que não existem especificações farmacopéicas nesse sentido, tanto para o piroxicam, assim como para a maioria dos fármacos.

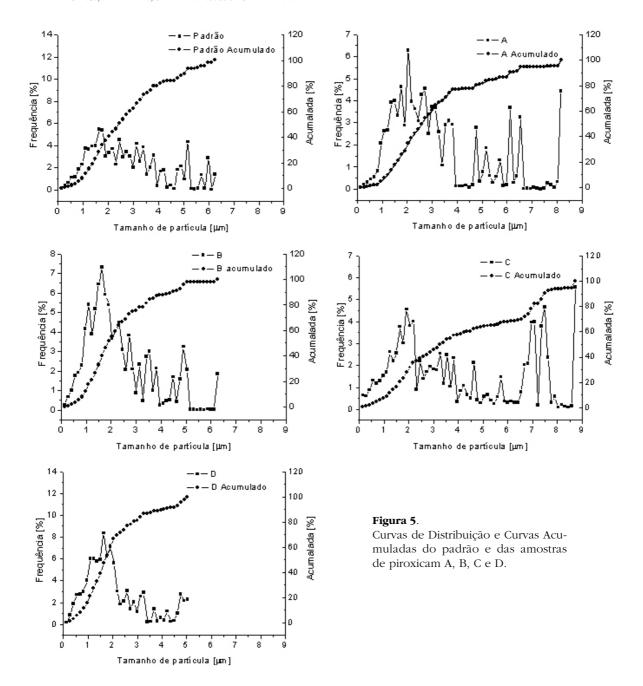
Os resultados obtidos para o padrão e para as amostras A, B, C e D são apresentados a seguir (Fig. 5), sob a forma de curva de distribuição e curva acumulada de raio equivalente de partícula.

Comparando-se os perfis de distribuição de raio equivalente de partícula das quatro amostras de piroxicam, nota-se semelhança entre as amostras B e D entre si, apresentando elevada

porcentagem de partículas com raios equivalentes inferiores a 2-3 µm. As amostras A e C, por sua vez, têm perfil de distribuição distinto, sendo que a amostra C apresenta maior concentração de partículas com dimensões maiores.

Em relação às curvas acumuladas, comparando-se os valores de D_{90} das amostras e da amostra padrão (Tabela 5), obtidos a partir das respectivas curvas acumuladas, nota-se semelhança entre as amostras A, B e D. Para a amostra C o valor de D_{90} apresentou-se superior, conforme sugerido previamente pela fotomicrografia.

As diferenças encontradas entre as amostra e o padrão, tanto em relação ao perfil de distribuição de raio equivalente de partícula, quanto ao valor de D_{90} , demonstram as discrepâncias que podem ser apresentadas por matérias-pri-



mas provenientes de fornecedores distintos, o que não é interessante, considerando a importância e a influência do tamanho de partícula na dissolução. O tamanho de partícula tem influência direta sobre o perfil de dissolução, conforme descreve a equação de Noyes-Whitney, podendo a superfície efetiva apresentada pelo fármaco ser diretamente proporcional ao tamanho das partículas do mesmo. Sendo assim, o aumento ou a diminuição na área superficial total de determinado fármaco, pode influenciar diretamente no seu perfil de dissolução, assim como pode ocasionar variações na sua biodisponibilidade 18.

CONCLUSÃO

Conforme discutido anteriormente, as propriedades físico-químicas de cada amostra de fármaco em particular, mostram-se como fatores que influenciam significativamente o perfil de dissolução e de biodisponibilidade de produtos farmacêuticos. Neste estudo, foram avaliadas quatro amostras de matéria-prima piroxicam, dentre as quais as amostras A, B e C mostraram-se insatisfatórias para utilização na manipulação de preparações farmacêuticas, enquanto a amostra D foi aprovada nos ensaios do controle de qualidade. Entretanto, esta apresentou características que sugerem que a mesma seja uma

forma polimórfica distinta. Assim, ressalta-se que essas diferenças podem ocasionar diferentes propriedades biofarmacêuticas entre as formulações manipuladas com as diversas matérias-primas. Neste contexto, considerando a falta de adequação e variações encontradas em matérias-primas provenientes de diferentes fornecedores faz-se necessária a realização de um controle de qualidade refinado e rigoroso a fim de que a qualidade do produto farmacêutico produzido esteja assegurada, garantindo assim sua segurança e eficácia.

Agradecimentos. Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro. Agradecimentos ao Laboratório de Meios Porosos e Propriedades Termofísicas da Universidade Federal de Santa Catarina (LMPT/UFSC) e a ESSS Company pela licença do software IMAGO®.

REFERÊNCIAS

- ANVISA, Brasil (2005) "Regras para farmácias magistrais acendem a discussão sobre segurança de medicamentos", Boletim Informativo Anvisa. n. 58, 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/bole-tim/56 05.pdf>. [Acesso em 25 mar 2008].
- Ferreira, A.O. (2002) "Definições e características da atividade magistral", em "Guia prático da farmácia magistral", (A.O. Ferreira, ed.) Oesp Gráfica S.A., Juiz de Fora, págs. 16-86.
- 3. Brandão, M.F. (2000) "Controle de qualidade na farmácia magistral", em "Guia prático da farmácia magistral", (A.O. Ferreira, ed.) Oesp Gráfica S.A., Juiz de Fora, págs. 324.
- 4. Scheschowitsch, K., A. Pereira, A. Cruz, M.A.S. Silva & H.K. Stulzer (2007) *Lat. Am. J. Pharm.* **26**: 645-51.
- Borne, R.F. (2002) "Nonsteroidal anti-inflammatory agents", in "Foye's principles of medicinal chemistry", (D.A. Williams, T.L. Lemke, eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, págs. 751-93.
- 6. Burke, A., E. Smyth & G.A Fitzgerald (2006) "Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of Gout", in "Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics", (L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker, eds.) Mc Graw-Hill: Medical Publishing Division, New York, págs. 671-715.

- Korolkovas, A. (1994) "Piroxicam", em "Dicionário terapêutico guanabara", (A. Korokolvas, ed.) Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, pág. 21
- 8. Moffat, A.C., M.D. Osselton & B. Widdop (2004) "Pharmaceutics, body fluids and postmortem material", in "Clarke's Analysis of Drugs and Poisons", (A.C, Moffat, M.D. Osselton, B. Widdop, eds.) Pharmaceutical Analytical and Toxicological data, London, págs. 1463-4.
- 9. Parisotto, G., de S.J. Souza, F.M. Ferrão, C.J. Furtado & F.R. Molz (2005) *Ver. Bras. Cienc. Farm.* **41**: 499-505.
- Raffa, R.B. (2006) "Analgesic, antipyretic and anti-inflamatory drugs", in "Remington: the science and practice of pharmacy", (P. Beringer, A. Dermarderosian, L. Felton, S. Gelone, A.R. Gennaro, P.K. Gupta, J.E. Hoover, N.G. Popovick, W.J. Jr Reilly, R.H. Chair, eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, págs 1524-42.
- 11. Vrecer, F., M. Vrbinc & A. Meden (2003) *Int. J. Pharm.* **256**: 3-15.
- 12. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter & P.K. Moore (2004) "Farmacologia", Elsevier, Rio de Janeiro.
- 13. The United States Pharmacopoeia (2007) (30. ed.) United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Cd-rom.
- 14. Farmacopéia portuguesa 7. ed. (2003) Infarmed, Lisboa.
- 15. Fernandes, C. P., F.S. Magnani, P.C. Philippi & J.F. Daïan (1996) *Phys. Rev.* **54**: 1734-41.
- Daïan, J. F., C.P. Fernandes, P.C. Philippi & J.A. Bellini da Cunha Neto (2003) *J. Petrol. Sci. Eng.* 42: 15-28.
- 17. Stegemann, S., F. Leveiller, D. Franchi, H. de Jong & H. Lidén (2007) *Eur. J. Pharm. Sci.* **31**: 249-61.
- Florence, A.T. & D. Attwood (2003) "Propriedades do estado solido", em "Princípios Físico-químicos em Farmácia", (A.T. Florence, D. Attwood, eds.) Editora da USP, São Paulo, págs. 29-66.
- Farmacopéia Brasileira 4ª. ed. (1988) Atheneu, São Paulo.
- 20. Lachman, L., H.A. Lieberman & J.L. Kaning (1986) *"The theory and practice of industrial pharmacy"*, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Kalinkova, G.N. (1999) Vib. Spectrosc. 19: 307-20.