

OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO DE COMPRESSÃO DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA

Joel Rocha Silva – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Rafael Choze – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Angelina Cristina Ferreira – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Rafael Fleury Lobo – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Rogério Antonio Batista – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Valquíria Pereira dos Santos – Faculdade Anhanguera de Anápolis

RESUMO: O interesse da indústria farmacêutica na produção de comprimidos, através da compressão direta, tem aumentado principalmente por ser um método de produção de fácil controle e com menor tempo de processo levando a uma maior produtividade industrial. O experimento tem como objetivo otimizar o processo de compressão da Hidroclorotiazida 25mg por meio da compressão direta. Deste modo, o desenvolvimento tecnológico dos comprimidos de Hidroclorotiazida 25mg baseou-se numa planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes utilizados em três formulações (01/12, 02/12 e 03/12) ou lotes de bancada de até 1.000g, onde determinou-se a granulometria da Hidroclorotiazida (ativo) e realizou-se um comparativo da performance em máquina (compressora) com adequação aos parâmetros físico-químicos de qualidade. Sendo assim, os dados apresentados no estudo comparativo demonstraram que a formulação 03/12 destacou-se por otimizar o processo, obtendo comprimidos dentro das especificações farmacopéicas e eficiente performance produtiva.

ABSTRACT: The interest of pharmaceutical industry on tablets manufacture has increasing mainly for it's an easy control manufacturing method and it takes a shorter process time, what leads to a higher industrial productivity. This assay aims to optimize compression process of Hydrochlorotiazide 25mg through direct compression. In such a way, the technological development of Hydrochlorotiazide 25mg tablets was based on a qualitative and quantitative planification of excipients that were used on three formulations (01/12, 02/12 and 03/12) of "counter" batches lower or equal to 1,000g where it was determined Hydrochlorotiazide particle size (API) and it was performed a performance comparison in the machine (compressor) with adequation to physical-chemical quality parameters. In such a way, the data that were shown on comparative study have demonstrated that the formulation 03/12 highlighted itself by optimizing the process, yielding tablets that match pharmcopeial specifications and efficient manufacturing performance.

PALAVRAS-CHAVE:

Otimizar; Hidroclorotiazida;
Compressão Direta; Comprimidos.

KEYWORDS:

Optimize, Hydrochlorotiazide,
Direct Compression, Tablets.

Artigo Original

Recebido em: 12/02/2013

Avaliado em: 28/03/2013

Publicado em: 05/12/2014

Publicação

Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação

Instituto de Pesquisas Aplicadas e
Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência

Sistema Anhanguera de
Revistas Eletrônicas - SARE
rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

A Hidroclorotiazida (HCTZ) é um fármaco amplamente prescrito para o controle da hipertensão, insuficiências cardíacas crônicas e diversas formas de disfunção renal e hepática, pois possui boa disponibilidade oral e ação de longa duração. É um diurético tiazídico geralmente administrado para ajustar o volume e a composição dos líquidos corporais, que resulta em uma redução efetiva da pressão por mecanismos associados, como a redução da resistência periférica e débito cardíaco (GOODMAN et al., 2006; GOLAN et al., 2009).

Atualmente, são comercializados no Brasil três classes de medicamentos: similares, genéricos e os de referência, sendo que o CLORANA® é o de referência para a HCTZ nas concentrações de 12,5mg; 25mg e 50mg (BRASIL, 2012). Deste modo, o medicamento HCTZ apresenta-se na forma farmacêutica de comprimidos simples para administração via oral, uma vez que esta forma farmacêutica possui inúmeras vantagens destacando entre elas: precisão na dose; fácil deglutição; reduzido volume; portáteis; maior conservação; alta produção e rendimento com menor custo (AULTON, 2005; PRISTA et al., 2008).

Para a obtenção de comprimidos de HCTZ, destaca-se o método da compressão direta (CD). Este processo envolve a compactação de uma mistura de pós de princípios ativos e excipientes apropriados, sem passar pela etapa prévia de granulação (Via Úmida). Deste modo, o processo de CD necessita de uma avaliação crítica das matérias-primas envolvidas, das propriedades físicas e mecânicas específicas, ou seja, capacidade de fluir livremente, coesividade e lubrificação. Como nem todos os fármacos possuem tais propriedades, a utilização de adjuvantes ou excipientes concebidos para CD proporciona melhoria nas características físicas e mecânicas dos materiais com maior eficiência da formulação e boa compressibilidade em máquina (SÁ BARRETO; CUNHA-FILHO, 2009).

Segundo McCormick (2005), o interesse da indústria farmacêutica na produção de comprimidos, através da CD, tem aumentado ao longo dos anos. Essa procura deve-se principalmente ao fato da CD ser um método de produção de fácil controle e com menor tempo de processo, pois utiliza menor quantidade de equipamentos envolvidos, reduzido número de operadores e etapas, levando a uma maior produtividade da linha de produção.

Entretanto, o desenvolvimento e a produção dos comprimidos sofre influência dos seguintes testes e parâmetros: granulometria do princípio ativo; proporção de excipientes; aspecto físico; peso médio; dureza; espessura; diâmetro; friabilidade; desintegração; doseamento (teor); uniformidade e dissolução (ROKEMBACH et al., 2002; ALLEN JUNIOR et al., 2007; LAMOLHA; SERRA, 2007).

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo otimizar o processo de compressão da HCTZ 25mg, por meio de manipulação via seca e CD utilizando-se da tecnologia farmacêutica apropriada para obter melhor performance em máquina compressora com adequação na proporção de excipientes, características físico-químicas e parâmetros que permitirão eficiência industrial e qualidade do produto.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa experimental foi idealizada e desenvolvida em aulas teórico-práticas no laboratório de indústria farmacêutica da Faculdade Anhanguera de Anápolis, porém todos os testes foram realizados em uma Indústria Farmacêutica no Distrito Agro Industrial de Anápolis-Go (DAIA) durante o mês de setembro de 2012.

Os insumos farmacêuticos utilizados estão descritos conforme a seguinte sequência (Insumo farmacêutico, função, fabricante/fornecedor): HCTZ - princípio ativo (IPCA); Celulose Microcristalina MC-102 - diluente (FLOCEL®102-JRS Pharma); Amido Pré-gelatinizado - desintegrante (Colorcon®); Lactose Super Tab - diluente (DFE Pharma); Dióxido de Silício Coloidal - deslizante (AEROSIL®-Evonik Industries AG); Talco Uso Farmacêutico - lubrificante (TALMAG Pharma-s); Estearato de Magnésio - lubrificante (PETER GREVEN ASIA SND). Também foram utilizados os seguintes equipamentos: Analisador do tamanho de partículas (granulometria) por difração a laser (COULTER LS 100 Q); Tamises (A BRANZINOX); Balança Semi-analítica e Analítica (TOLEDO 9094 15Kg/GEHAKA BG400); Misturador em "V" (USIRAM 5 Lt.); Compressora Rotativa (LAWES 2000 10 PSC); Jogo de Punções (diâmetro de 5,5 mm circular semi-abaulada-STINFER); Paquímetro (MITUTOYO CD-6" C); Durômetro (ERWEKA TBH 220); Friabilômetro (ERWEKA TA 10); Desintegrador (ERWEKA ZT 502); Dissolutor (HANSON SR8 Plus); Espectrofotômetro UV (Hewlett Packard HP) e HPLC (WATERS 2695).

O desenvolvimento farmacotécnico dos comprimidos de HCTZ 25mg baseou-se numa planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes e na padronização da granulometria do ativo. Deste modo, foram produzidos três lotes de bancada com excipientes selecionados após uma revisão de literatura e por meio dos produtos disponíveis no mercado. Os mesmos foram previamente analisados e os percentuais utilizados nas formulações foram baseados de acordo com Rowe et al. (2009) e na experiência tecnológica e industrial dos acadêmicos. Produziu-se as formulações (01/12; 02/12 e 03/12) para lotes pilotos (de bancada) de até 1.000g. Sendo que, nestes 1.000g (o núcleo foi de 80mg para os comprimidos, e o rendimento previsto de 12.500 unidades) repetiu-se a mesma porcentagem de ativo HCTZ 25mg para cada formulação, porém com diferentes proporções de excipientes. Então, foram realizadas as seguintes operações unitárias para produção dos comprimidos: 1º Pesou-se as quantidades de ativo e excipientes correspondentes a cada formulação; 2º Realizou-se através do aparelho de granulometria, a determinação do tamanho de partículas do pó de HCTZ, segundo a metodologia (RAWLE, 2005); 3º Tamisou-se as quantidades adequadas de excipientes e ativo, passando manualmente as matérias primas pela tamise 18 ou 1,00mm.; 4º Transferiu-se as matérias primas para o misturador em "V", realizando a mistura no tempo de 10 minutos e velocidade de 15 rotações por minuto, em seguida fez-se a mistura final (lubrificação) por 3 minutos; 5º Em compressora rotativa de 10 punções, comprimiu-se separadamente

cada formulação, observando criteriosamente a compressibilidade, velocidade de máquina, tempo de produção e rendimento pela quantidade de comprimidos produzidos. Cálculos: $\text{Rendimento}(\%) = \text{Pf}/\text{Pi} \times 100$; Quantidade de comprimidos (em unidades) = Pf/N . Onde, Pf = Peso final; Pi = Peso inicial; N = núcleo do comprimido.

De acordo com a monografia para HCTZ preconizada pela Farmacopeia Brasileira (2010), em cada amostra de comprimidos, realizou-se os seguintes testes ou ensaios físico-químicos: Aspecto visual: Os comprimidos apresentaram superfície lisa, boa aparência, brilho, sem fissuras, manchas ou desgastes; Peso médio: pesou-se individualmente 20 comprimidos na balança semi-analítica. Cada comprimido com núcleo de até 80mg ou menos pode sofrer variação $\pm 10\%$; Espessura e diâmetro: A espessura foi obtida com auxílio de um paquímetro utilizando-se 3 amostras para cada formulação. Conforme núcleo do comprimido de 80mg, foi utilizada a punção com diâmetro $\varnothing 5,5\text{mm}$ (circular semi-abaulada lisa); Dureza: utilizou-se 10 comprimidos com peso correto e no durômetro realizou-se o teste, com parâmetros de no mínimo 4,0 Kgf./cm² até 8,0 Kgf/cm²; Friabilidade: Pesou-se 20 comprimidos com exatidão e colocou-se no friabilômetro, considerando a perda aceitável igual ou inferior a 1,5% do seu peso; Desintegração: no desintegrador colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, aciona-se o aparelho utilizando água mantida a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ como líquido de imersão, ao final todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados, com limite máximo de tempo até 30 minutos. O Doseamento (Teor) de HCTZ, a Uniformidade de Doses Unitárias e a Dissolução: Foram realizados no setor de Controle de Qualidade, sendo que para cada formulação seguiu-se metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2010) e USP 34 (2011), através dos ensaios de dissolução, espectrofotometria UV e HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência). Os testes *in vitro* são importantes pelas seguintes razões: - Orientam o desenvolvimento e a formulação do produto em direção a sua otimização; - Revelam o mais próximo possível uma previsão da biodisponibilidade do produto, além de determinar a eficiência da formulação ideal.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento farmacotécnico das formulações determinou as seguintes proporções de excipientes e princípio ativo, conforme a descrição das seguintes tabelas:

Tabela1 - Descrição da Formulação 01/12 para comprimidos de HCTZ 25mg.

Formulação 01/12	Função	Porcentagem	Concentração	Quantidade
Hidroclorotiazida	Princípio Ativo	31,25%	25,00mg	312,5g
Amido Pré-gelatinizado	Desintegrante	15,75%	12,60mg	157,5g
Celulose Microcristalina MC 102	Diluyente	10,00%	8,00mg	100,0g
Lactose Super Tab	Diluyente	40,00%	32,00mg	400,0g
Dióxido de Silício Coloidal	Deslizante	2,00%	1,60mg	20,0g
Talco uso farmacêutico	Lubrificante	0,50%	0,40mg	5,0g
Estearato de Magnésio	Lubrificante	0,50%	0,40mg	5,0g
	Total =	100,00%	80,00mg	1000,0g

Tabela 2 – Descrição da Formulação 02/12 para comprimidos de HCTZ 25mg.

Formulação 02/12	Função	Porcentagem	Concentração	Quantidade
Hidroclorotiazida	Princípio Ativo	31,25%	25,00mg	312,5g
Amido Pré-gelatinizado	Desintegrante	16,00%	12,80mg	160,0g
Celulose Microcristalina MC 102	Diluente	30,00%	24,00mg	300,0g
Lactose Super Tab	Diluente	20,75%	16,60mg	207,5g
Dióxido de Silício Coloidal	Deslizante	1,00%	0,80mg	10,0g
Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,00%	0,80mg	10,0g
Total =		100,00%	80,00mg	1000,0g

Tabela 3 – Descrição da Formulação 03/12 para comprimidos de HCTZ 25mg.

Formulação 03/12	Função	Porcentagem	Concentração	Quantidade
Hidroclorotiazida	Princípio Ativo	31,25%	25,00mg	312,5g
Amido Pré-gelatinizado	Desintegrante	15,55%	12,24mg	155,5g
Celulose Microcristalina MC 102	Diluente	50,00%	40,00mg	500,0g
Dióxido de Silício Coloidal	Deslizante	1,20%	1,16mg	12,0g
Talco uso farmacêutico	Lubrificante	1,00%	0,80mg	10,0g
Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,00%	0,80mg	10,0g
Total =		100,00%	80,00mg	1000,0g

Observações: Correção da potência do ativo HCTZ / Potência = 99,96%

Quantidade na formulação 312,5g -- 99,96%

Quantidade pesada (real) ----- 100%

Quantidade pesada (real) = 312,62g

Retirou-se amostras do pó manipulado para análises no Controle de Qualidade – 16g de cada formulação. Também, foi retirada uma amostra do pó de HCTZ para determinação de granulometria do Princípio Ativo.

Deste modo, em todas as formulações ou lotes de bancada foi utilizado o mesmo lote de ativo (HCTZ - IPCA), conforme os seguintes valores encontrados para granulometria, segundo a análise de distribuição do tamanho de partículas por difração a laser com amostra dispersa em líquido (RAWLE, 2005).

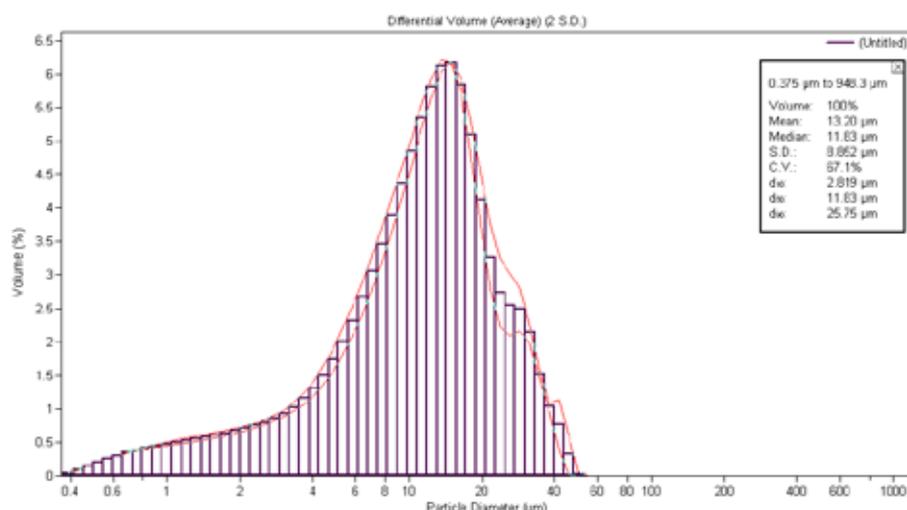


Figura1 – Resultado da Análise de Granulometria (tamanho de partícula) da HCTZ 25mg.
Gráfico emitido pelo software do aparelho (COULTER LS 100 Q).

O resultado revelou que a maior homogeneidade das partículas foi encontrada no diâmetro de 25,75µm (micrômetros) / d90%. Sendo assim, padronizou-se o fabricante e a determinada granulometria para HCTZ, com vista obter melhor resultado de compressão e eficiência no ensaio de dissolução.

Conforme Allen Junior et al. (2007), o teste ou análise granulométrica visa obter valores quantitativos sobre o tamanho, a distribuição e a forma da partículas de um fármaco. Deste modo, a característica referente ao tamanho de partícula pode afetar os seguintes fatores: - Velocidade de dissolução do fármaco e sua biodisponibilidade; - Distribuição uniforme de substancias ativas em misturas de pós.

Durante o processo de compressão, analisou-se os resultados de performance em máquina (Tabelas 4) e por meio do Controle de Qualidade (Tabela 5) determinou-se os valores dos parâmetros físico-químicos em comparação as especificações preconizadas para os comprimidos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010; USP 34, 2011).

Tabela 4 – Resultados de Avaliação da Performance em Máquina Compressora da HCTZ 25mg.

Ensaio	Formulação	01/12	02/12	03/12
Compressibilidade		Regular	Ruim	Ótima
Velocidade de máquina		40 rpm	30 rpm	80 rpm
Tempo de produção		60 min	100 min.	40 min.
Quantidade de comprimidos (unid.)		11.350	11.550	11.875
Rendimento		90,8%	92,4%	95,0%

Tabela 5 - Resultados dos Testes Físico-Químicos e Controle de Qualidade, realizados com os comprimidos de HCTZ 25mg.

Parâmetros	Especificações	Formulação 01/12	Formulação 02/12	Formulação 03/12
Aspecto	Comprimido Circular Branco	De acordo	De acordo	De acordo
Diâmetro	5,5 mm	De acordo	De acordo	De acordo

Peso médio	80mg ± 10%	72 a 88mg	76 a 83mg	77 a 84mg
Dureza	4,0 a 8,0 (Kgf/cm ²)	3,0 a 5,3	3,4 a 6,8	5,3 a 7,9
Espessura	2,5 ± 0,5mm	2,6	2,8	2,8
Friabilidade	< 1,5%	0,06	0,07	0,06
Desintegração	< 30 min.	30 segundos	30 segundos	30 segundos
Doseamento / Teor	93% a 107%	93,3 a 106,4	94,5 a 106,1	97,1 a 105,4
Uniformidade	V.A. ≤ 15	9,4	10,1	7,5
Dissolução	(Q ≥ 60%)	98,72%	99,25%	99,62%

OBS: O peso, a dureza e o teor, estão com valores das variações no mínimo e máximo.

FORMULAÇÃO - 01/12

Os resultados evidenciaram uma performance em máquina deficiente, pois exigiu uma maior força de compressão com travamento de punções inferiores, provocando variações nos parâmetros de dureza abaixo do especificado conforme Tabelas 4 e 5.

Segundo Allen Junior et al. (2007), a dureza é fundamental pois determina o quanto são duros os comprimidos, de modo a resistir a fratura durante processos de revestimento, embalagem, transporte, armazenamento e manipulação.

Devido a esta compressibilidade regular, a velocidade de máquina foi reduzida e o tempo de produção foi maior em relação a Formulação 03/12 conforme Tabela 4. Sendo assim, a quantidade de comprimidos produzidos e o rendimento ficaram abaixo dos valores das outras formulações.

As proporções dos excipientes: Lactose Super Tab (40%) e Celulose Microcristalina MC-102 (10%), nesta formulação demonstraram ineficiência na compressibilidade em máquina, pois colaborou para as variações nos valores especificados de dureza e peso médio.

Os parâmetros de aspecto, diâmetro, espessura, friabilidade, desintegração, teor, uniformidade e dissolução permaneceram de acordo com as especificações.

FORMULAÇÃO - 02/12

Segundos os dados coletados, esta formulação apresentou uma compressibilidade ruim, fluidez irregular e escoamento comprometido gerando desvios no processo, tais como: sucessivas paradas de máquina para regulagem de peso e dureza e utilização de força externa para melhorar o escoamento do pó no funil. Sendo assim, a compressão foi prejudicada com valores de dureza abaixo do especificado, menor velocidade de máquina e maior tempo de produção em relação às outras formulações conforme Tabela 4.

Quanto às proporções dos excipientes, a referida formulação mostrou deficiência por carência de deslizantes e/ou lubrificantes conforme Tabela 2, que também contribuiu para os problemas de fluidez e compressibilidade. Em relação aos outros parâmetros e testes, houve conformidade com as especificações (Tabela 5).

Segundo Prista et al. (2008), os lubrificantes e deslizantes promovem o escoamento do pó pelo funil e o completo enchimento da matriz evitando aderência nas punções. Uma boa

mistura lubrificante utiliza associação de Talco com Estearato de Magnésio.

FORMULAÇÃO - 03/12

Através dos resultados encontrados conforme Tabelas 4 e 5, observou-se que a formulação apresentou a melhor performance em máquina, com ótima compressibilidade, maior velocidade de máquina, menor tempo de produção e melhor rendimento frente às outras formulações. Também evidenciou superioridade nos valores de peso, dureza, teor, uniformidade e dissolução.

Quanto à composição de excipientes, empregou-se maior porcentagem da Celulose Microcristalina MC 102 (Tabela 3), com adequadas quantidades de lubrificantes, deslizantes e sem a utilização da Lactose Super Tab.

Portanto, a formulação consolida-se como ideal, visto atender todos os ensaios e parâmetros especificados através de ótimos resultados da performance em máquina, proporcionando assim melhor qualidade do produto.

O processo da CD utilizado na formulação foi otimizado gerando qualidade, eficiência e menos etapas de produção se comparada a granulação úmida, utilizada no experimento Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de HCTZ 50mg obtidos por granulação úmida, realizado por Lamolha e Serra (2007).

4. CONCLUSÃO

O comparativo entre formulações, destacou a melhor performance em máquina e a eficiência nos ensaios de qualidade por meio da adequação de excipientes em CD.

As Formulações 01/12 e 02/12 demonstraram resultados insatisfatórios para compressibilidade e dureza, embora tenha revelado conformidade com os parâmetros de aspecto, diâmetro, espessura, friabilidade, desintegração, teor, uniformidade e dissolução.

Os dados apresentados na pesquisa revelaram que a Formulação 03/12 obteve os melhores resultados nos testes físico-químicos e uma ótima performance produtiva. Estes fatores são essenciais para o produto, visto seu elevado volume de produção e a segurança do processo quanto aos parâmetros de compressão fidedignos, pois não houve variações que comprometeram a qualidade final do comprimido. Portanto, a Formulação 03/12 destacou-se por otimizar o processo de compressão de HCTZ 25mg.

REFERÊNCIAS

ALLEN JUNIOR, L.V., et al. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776 p.

AULTON, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 678 p.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico, bula de Hidroclorotiazida e legislação de medicamentos: Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº48, de 06 de outubro de 2009. Disponível em: <<http://www.portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa/Inicio/medicamentos>> Acesso em: 24 de fevereiro de 2012.

_____. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. vol. 1-2. Brasília: ANVISA/Fiocruz, 2010. 1399 p.

GOLAN, D.E., et al. Princípios de Farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 952 p.

GOODMAN, L.S., et al. Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. 1436 p.

LAMOLHA, M.A.; SERRA, C.H.R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de Hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol.43, n.3, 2007. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?S1516933220070003000012&script=sci_arttext> Acesso em: 18 de fevereiro de 2012.

McCORMICK, D. Evolutions in direct compression. Pharmaceutical technology. April, 2005. Disponível em:<<http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandar/pharmtech/152005/155374/article.pdf>> Acesso em: 23 de abril de 2012.

PRISTA, L.V.N., et al. Técnica farmacêutica e farmácia galênica. 7.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, vol. 1, 2008. 787 p.

RAWLE, A. Basic principles of particle size analysis. 2005. Disponível em: http://www.malvern.com/labeng/products/iwtm/particle_size_analysis.htm > Acesso em: 13 de outubro de 2012.

ROKEMBACH, C.F.Q., et al. Aplicação da técnica de FMEA na fabricação de comprimidos de Hidroclorotiazida em uma indústria farmacêutica. ENEGEP, XXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção (Coritiba – PR, Out/2002) Biblioteca/ENEGEP/ 2002. Disponível em: <http://www.adepro.or.br/biblioteca/ENEGEP2002_TR25_1309.pdf> Acesso em: 26 de fevereiro de 2012.

ROWE, R.C., et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6.ed. London/Chicago: PhP, 2009. 888p.

SÁ BARRETO, L.C.L.; CUNHA-FILHO, M.S.S. Excipientes co-processados para compressão direta de comprimidos. Latin American Journal of Pharmacy (Acta Farmacêutica Bonaerense) 28(2): 304-12(2009). Disponível em:<http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/2/LAJOP_28_2_3_2_D6NQJW8B46.pdf> Acesso em: 12 de abril de 2012.

_____. United States Pharmacopeia. 34.ed./ National Formulary 29. vol. 1-2. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011. 3241 p.