

Avaliação da qualidade físico-química de cápsulas manipuladas de carbamazepina

José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho *
Luciana Andrade Bellozi *
Orlando Vieira de Sousa *
Célia Hitomi Yamamoto *
Maria Silvana Alves *

RESUMO

O presente trabalho avaliou a qualidade de três formulações farmacêuticas, denominadas A, B e C, obtidas através de processo magistral. Foram realizados testes de identificação do fármaco, peso médio e perfil de dissolução das cápsulas contendo carbamazepina (200 mg), assim como determinação dos parâmetros cinéticos e da eficiência de dissolução (ED). Os testes de identificação confirmaram a autenticidade da carbamazepina e o peso médio da formulação B foi significativamente maior ($p < 0,05$) que os das formulações A e C. No entanto, a formulação A não atendeu aos critérios especificados, apresentando baixa ED. Os dados revelaram que a avaliação da qualidade dos medicamentos manipulados, como a carbamazepina, e o uso de excipientes adequados podem contribuir para uma resposta terapêutica desejada.

Palavras-chave: Carbamazepina. Controle de qualidade. Anticonvulsivantes.

1 INTRODUÇÃO

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e avalia formas farmacêuticas antes do teste clínico (ABDOU, 1989). Desta forma, são determinados parâmetros cinéticos que avaliam a velocidade e a eficiência do processo, assim como o tempo necessário para que porcentagens do fármaco se dissolvam, possibilitando a caracterização biofarmacotécnica *in vitro* de formulações farmacêuticas (O'HARA et al., 1998; STORPIRTIS et al., 2004). Assim, o ensaio de dissolução é uma das ferramentas mais adequadas para se verificar o desempenho de um medicamento, principalmente em formas farmacêuticas sólidas, tais como comprimidos, cápsulas e drágeas, que frequentemente apresentam problemas relacionados à biodisponibilidade (BANAKAR, 1992; GENNARO, 2000; GOHEL et al., 2007; GONJARI; KARMARKAR; HOSMANI, 2009). Qualquer fator que altere os processos de desagregação e dissolução poderá afetar diretamente a biodisponibilidade do fármaco no organismo e, conseqüentemente, sua ação terapêutica (KUMAR; BABU; PASUPATHI, 2010; STORPIRTIS et al., 1999).

Os medicamentos manipulados têm sido usados frequentemente no Brasil por permitirem a personalização da posologia e oferecerem menor custo,

permutando com os produtos industrializados (RUMEL; NISHIOKA; SANTOS, 2006). Entretanto, as dificuldades de implantação de ferramentas analíticas para avaliação da qualidade das matérias-primas e produtos acabados *in loco* ainda são comuns, o que pode ocasionar redução ou ausência do efeito farmacológico do medicamento manipulado (SCHESHOWITSCH et al., 2007; SZATKOWSKIL; OLIVEIRA, 2004). Uma dessas ferramentas consiste na determinação do perfil de dissolução que, aliado a outros testes comparativos descritos na literatura oficial, garante um produto mais seguro (STORPIRTIS et al., 2004). No entanto, a seleção de excipientes influencia diretamente as propriedades físico-químicas, inclusive a desintegração e dissolução, necessárias para que o fármaco seja absorvido pelo organismo e apresente biodisponibilidade apropriada (PIFFERI; RESTANI, 2003).

Produtos à base de carbamazepina são utilizados na terapêutica como anticonvulsivante, na neuralgia do trigêmeo, distúrbio bipolar e tratamento de psicoses, entre outros (MORENO et al., 2004; TAYLOR; STARKEY; GINARY, 2000). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 40 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009), medicamentos que contêm este fármaco estão sujeitos ao controle especial na comercialização, o que regulamenta o acesso e limita a possibilidade de investigações científicas com maior número de amostras. Esses produtos podem ser ma-

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Juiz de Fora – MG. E-mail: jose.pinho@ufjf.edu.br

nipulados em farmácias magistrais e, muitas vezes, são permutáveis com o medicamento de referência (GALVÃO, 2009). Entretanto, devido à falta de padronização dos excipientes utilizados no processo de manipulação, pode ocasionar baixa biodisponibilidade do fármaco no organismo e comprometimento da resposta terapêutica. O presente estudo avaliou a qualidade de cápsulas contendo carbamazepina obtidas de forma magistral.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos basearam-se na identificação das amostras, peso médio, quantificação do teor de carbamazepina e perfil de dissolução seguida de análises estatísticas.

2.1 Composição e obtenção das amostras

Amostras das cápsulas de carbamazepina, denominadas de formulação A, B e C, foram obtidas de uma farmácia de manipulação (A) de Juiz de Fora, Minas Gerais, e do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora (B e C).

As cápsulas da formulação A continham a seguinte composição: carbamazepina 200 mg, estearato de magnésio 0,5%, aerosil 1%; lauril sulfato de sódio 1%, manitol 30% e celulose microcristalina 100 mg. A composição das cápsulas da formulação B foi carbamazepina (Nortec Química) 200 mg, PEG 4000 (Synth) 100 mg, aerosil (E. Degussa) 10 mg, lauril sulfato de sódio (All Chemistry do Brasil) 10 mg e celulose microcristalina (Blanver) 80mg. Os componentes da formulação C foram: carbamazepina (Nortec Química) 200 mg, PEG 4000 (Synth) 100 mg, aerosil (E. Degussa) 10 mg, lauril sulfato de sódio (All Chemistry do Brasil) 10 mg e celulose microcristalina (Blanver) 40mg.

2.2 Identificação das amostras

A identificação da carbamazepina foi realizada sob luz ultravioleta (Biochrom, mod. Libra S12) em 365 nm e pelo aquecimento em banho de água exposto a 2 ml de ácido nítrico (BRITISH PHARMACOPEIA, 1999).

2.3 Peso médio das cápsulas

Treze unidades de cada formulação (cápsulas) foram pesadas individualmente, calculando-se o valor médio, desvio-padrão e coeficiente de variação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1988).

2.4 Quantificação do teor de carbamazepina

O teor de carbamazepina foi quantificado por espectrofotometria a 290 nm (Biochrom, mod. Libra S12). O espectro de absorção foi obtido de uma solução de carbamazepina (10 mg/mL) diluída em uma solução de lauril sulfato de sódio 1%. Esta solução também foi utilizada como branco. A curva de calibração foi preparada usando carbamazepina diluída em solução de lauril sulfato de sódio 1% em concentrações que variaram de 10 a 60 µg/mL. (UNITED STATES PHARMACOPEIA COMMISSION, 2003). Empregou-se padrão secundário de carbamazepina (Nortec Química) com grau de pureza de 99,2%.

2.5 Perfil de dissolução

O procedimento adotado para avaliação do perfil de dissolução foi adaptado da The United States Pharmacopeia Commission (2003). Três unidades (cápsulas) de carbamazepina foram submetidas ao ensaio de dissolução por 60 minutos. O equipamento de dissolução (Hanson Research SR6) foi utilizado nas seguintes condições: aparato 2 (pá); agitação do meio a 75 rpm; temperatura de operação $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; meio constituído por solução aquosa de lauril sulfato de sódio 1%. Aliquotas de 5 ml foram retiradas nos tempos de 5, 12, 24, 36, 48 e 60 minutos para quantificação do teor de carbamazepina.

2.6 Análises estatísticas

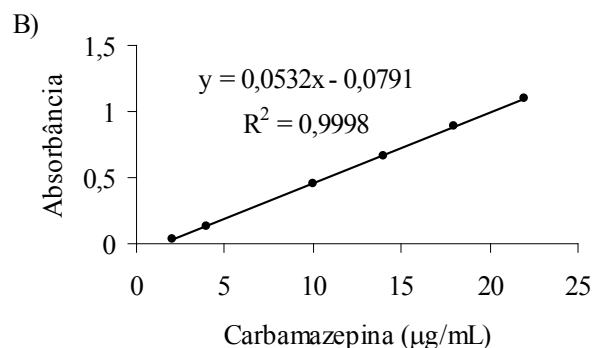
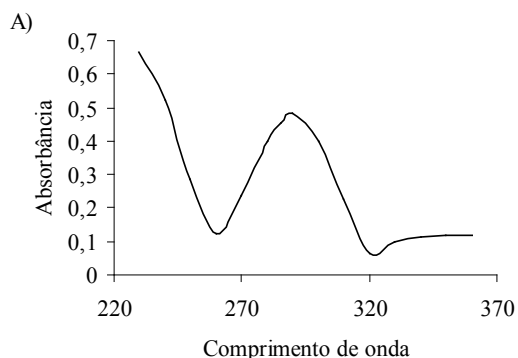
A eficiência de dissolução (ED) foi calculada a partir das curvas de porcentagem dissolvida versus tempo (perfil de dissolução). A eficiência de dissolução (ED) foi determinada através do cálculo da área sob a curva, aplicando o método dos trapezóides, sendo expressa em porcentagem (CID, 1981; FERRAZ; CONSIGLIERI; STORPIRFIS; KHAN, 1975, 1997). Os resultados foram demonstrados como média \pm erro padrão. Análise de variância seguida do teste de Tukey foi usada para medir o grau de significância para $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Os testes de identificação demonstraram resultados positivos através da presença de fluorescência azul e produção de cor laranja-avermelhado, confirmando a autenticidade da carbamazepina nos produtos analisados. O

Gráfico 1A mostra que a absorção máxima foi em 290 nm, enquanto o Gráfico 1B determinou a curva de calibração com equação da reta ($y = 0,0532x - 0,0791$) e coeficiente de determinação ($R^2 = 0,9998$).

Gráfico 1 – Espectro de absorção (A) e curva de calibração da carbamazepina (B), empregando-se padrão secundário com pureza de 99,2%

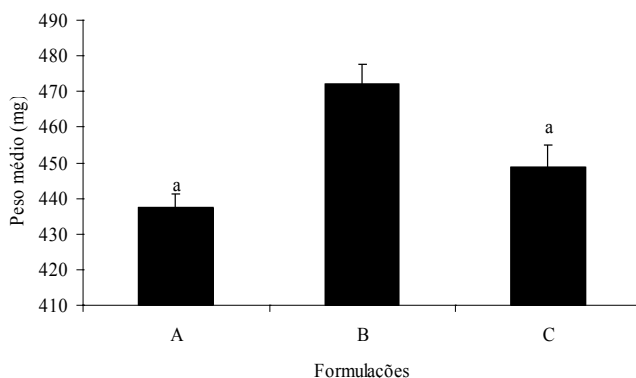


Fonte – Os autores (2011).

O Gráfico 2 mostra o peso médio das cápsulas analisadas: formulação A ($437,44 \pm 3,90$), formulação B ($472,15 \pm 5,46$) e formulação C ($448,73 \pm 6,30$). O peso médio da formulação B foi significativamente maior ($p < 0,05$) do que os das formulações A e C.

Também foi observado que os pesos médios de A e C não diferiram, embora as cápsulas da formulação A apresentassem valores mais homogêneos com coeficiente de variação igual a 1,54% e desvio padrão de 6,75.

Gráfico 2 – Peso médio das cápsulas de carbamazepina das formulações analisadas



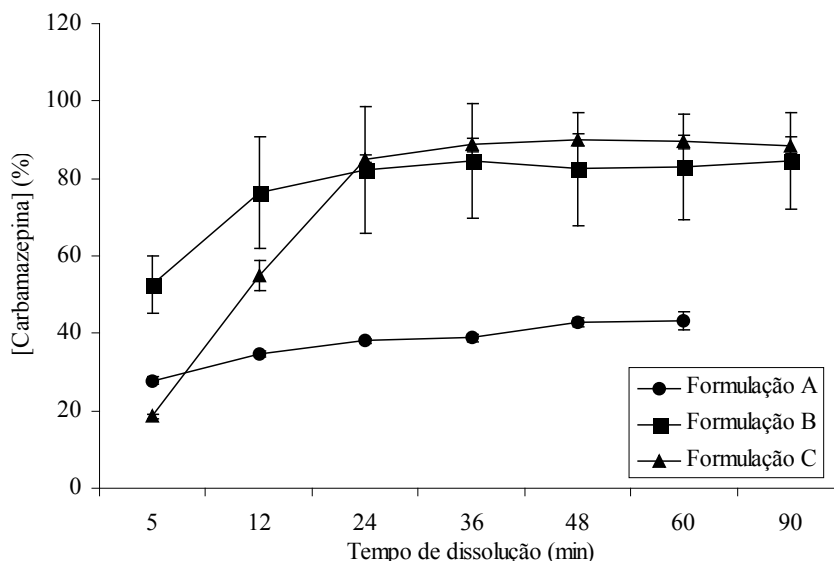
* letras iguais indica que não houve diferença significativa entre o peso médio ($p < 0,05$).

Fonte – Os autores (2011).

O comportamento de dissolução das cápsulas de carbamazepina, nas condições experimentais adotadas, foi ilustrado comparativamente no Gráfico 3. A formulação A apresentou baixa porcentagem de dissolução. Não houve diferença significativa na dissolução da formulação A entre os tempos de 48 e 60 minutos (p

$< 0,05$), apresentando 42,94 e 43,37% de liberação do fármaco, respectivamente. Exceto no tempo de cinco minutos, as formulações B e C demonstraram os mesmos perfis de dissolução ($p < 0,05$). Os percentuais máximos de dissolução das formulações B e C foram 84,52 e 89,98% para 36 e 60 minutos, respectivamente.

Gráfico 3 – Perfil de dissolução de cápsulas contendo 200mg de carbamazepina

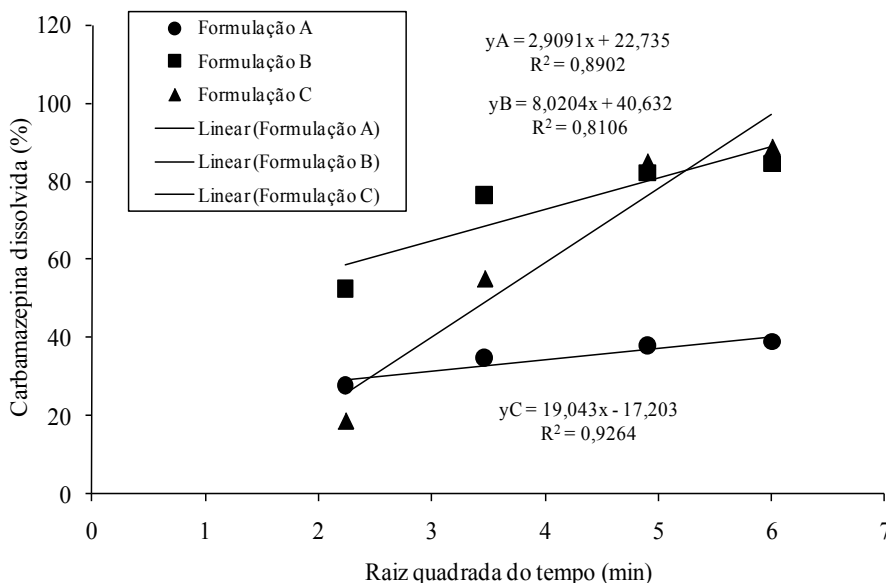


Fonte – Os autores (2011).

Após aplicação dos modelos matemáticos de Higuchi e Ordem 1 foram obtidas retas (Gráficos 4 e 5) que resultaram nos parâmetros cinéticos indicados na Tabela 1. As retas demonstradas corresponderam aos tempos de 0 a 36 minutos, pois, a partir de 48 minutos, não houve diferença significativa nos perfis de dissolução, indicando o término do processo.

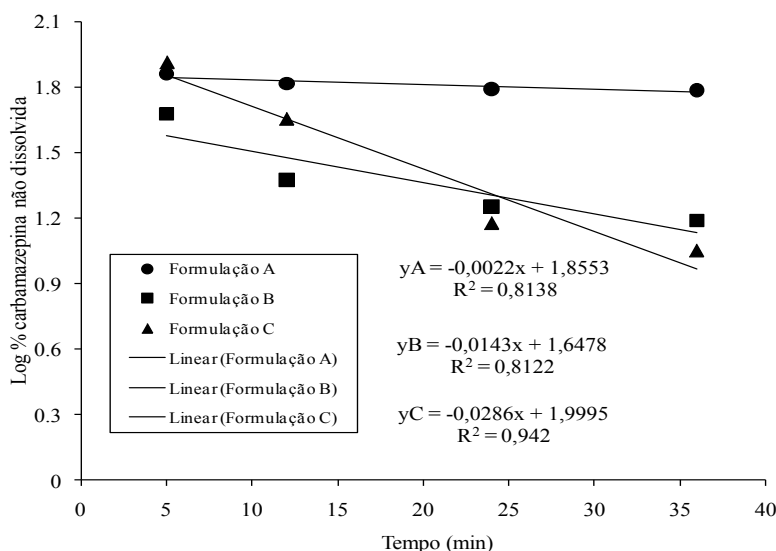
Com base nos valores obtidos para o coeficiente de determinação (R^2), foi verificado que o modelo cinético de Ordem 1 aplicou-se melhor aos resultados para as formulações B e C, enquanto o modelo de Higuchi ajustou-se para a formulação A.

Gráfico 4 – Coeficiente de determinação (R^2) obtido através do modelo cinético de Higuchi das formulações A, B e C



Fonte – Os autores (2011).

Gráfico 5 – Coeficiente de determinação (R2) obtido através do modelo cinético de Ordem 1 das formulações A, B e C



Fonte – Os autores (2011).

Com base nos perfis de dissolução, os valores da ED C, respectivamente (Tabela 1), ficou evidenciado que a foram 35,40; 73,28 e 71,48% para as formulações A, B e e formulação A possui baixa eficiência de dissolução.

TABELA 1

Cinética de dissolução empregando os modelos de Ordem 1, Ordem zero e Higuchi, com seus respectivos coeficientes de determinação (R2) e valores de eficiência de dissolução (ED)

Preparação	Parâmetro cinético			
	Ordem 1 R2	Ordem zero R2	Higuchi R2	ED (%)
Formulação A	0,8138	0,7991	0,8902	35,40
Formulação B	0,8122	0,7067	0,8106	73,28
Formulação C	0,942	0,8471	0,9264	71,48

Fonte – Os autores (2011).

4 DISCUSSÃO

As cápsulas das formulações A e C apresentaram peso médio menor que a formulação B (Gráfico 2). Provavelmente, os excipientes nestas formulações (A e C) não sofreram compactação suficiente, gerando um volume maior com uma massa menor (TOLLER; SCHMIDT, 2005).

Considerando-se os perfis de dissolução (Gráfico 3), os resultados observados indicam que as unidades farmacêuticas da formulação A não estão apropriadas para o consumo como medicamento. É possível que este fato seja devido aos componentes da formulação. A carbamazepina, por exemplo, é pouco solúvel em meio aquoso e exibe polimorfismo que também altera a solubilidade (COSTA, 2005). Além disso, este fármaco,

por apresentar grupo amino primário, pode interagir com manitol, gerando incompatibilidade, como ocorre com cloridrato de metformina (MATOS et al., 2001; PINHO; STORPIRTIS, 1999). Esta situação pode ter acontecido com a formulação A que apresenta como excipientes estearato de magnésio, aerosil, lauril sulfato de sódio, manitol e celulose microcristalina. Neste caso, é recomendável que o manitol seja excluído da formulação. Além disso, o estearato de magnésio, com características lipofílicas, atua como lubrificante, dificultando a dissolução, e deve ser adicionado em quantidades mínimas (GIBALDI, 1991). Conforme mostra o Gráfico 3, as formulações B e C liberaram aproximadamente 85% de carbamazepina no tempo de 24 minutos, cumprindo os requisitos farmacopéicos e caracterizando um bom desempenho da forma farmacêutica analisada

(UNITED STATES PHARMACOPOEIA COMMISSION, 2003). Ao contrário, a formulação A produziu uma liberação muito abaixo de 75% do fármaco após 60 minutos de experimentação, não atingindo os parâmetros oficiais (UNITED STATES PHARMACOPOEIA COMMISSION, 2003). Uma dissolução abaixo deste valor pode acarretar baixos níveis plasmáticos do fármaco e comprometer o efeito terapêutico (PIFFERI; RESTANI, 2003).

Os perfis de dissolução das cápsulas das formulações B e C mostraram curvas bastante diferenciadas reveladas pelos desvios-padrão elevados (Gráfico 3) em decorrência da desintegração incompleta de uma das cápsulas. O aumento do tempo de dissolução para 90 minutos não promoveu alteração significativa ($p < 0,05$) no perfil de dissolução destas formulações. As cápsulas liberaram a quantidade de fármaco dentro do limite permitido pela The United States Pharmacopeia Commission (2003). Esta elevação no perfil de dissolução pode ser devido à alteração dos componentes da formulação, onde foi empregado PEG 4000 para aumentar a hidrossolubilidade da carbamazepina e gerar amorfização (DOSHI; RAVIS; BETAGERI, 1997; NAIR; GONEN; HOAG, 2002). Na formulação C houve redução de celulose microcristalina para 40 mg, o que pode ter contribuído para uma menor variação dos resultados.

Com relação aos modelos cinéticos, a formulação A ajustou-se ao modelo de Higuchi, enquanto as formulações B e C adequaram-se ao modelo de Ordem 1 (Tabela 1). Na liberação de Ordem 1, a quantidade

liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação, sendo este o modelo que melhor se aplica às formulações de liberação imediata. O modelo matemático de Higuchi mostra que a porcentagem dissolvida é dependente da raiz quadrada do tempo, sendo este aplicado a formulações de liberação prolongada (SCHESHOWITSCH et al., 2007). Porém, se faz necessário ressaltar que os modelos matemáticos aplicados são voltados principalmente para comprimidos, ocorrendo limitações quando aplicados a cápsulas (COSTA; LOBO; LOPES, 2005).

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo mostram que a avaliação da qualidade de medicamentos magistrais é essencial para uma resposta terapêutica adequada, visto que a dissolução do fármaco está diretamente relacionada ao excipiente utilizado na formulação.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), e Pró-Reitoria de Pesquisa/Universidade Federal de Juiz de Fora (PROPESQ/UFJF).

Evaluation of physico-chemical quality of manipulated capsules of carbamazepine

ABSTRACT

The present study evaluated the quality of three pharmaceutical formulations, named A, B and C, obtained from manipulated process. Drug identification, average weight, dissolution profile, kinetic parameters, and Dissolution Efficiency (DE) were determined from the carbamazepine capsules (200 mg). The obtained data proved the authenticity of carbamazepine and the average weight of the B formulation was significantly higher ($p < 0.05$) than those of A and C formulations. However, the A formulation not attended the specified criteria, presenting low DE value. The results showed that the quality evaluation of manipulated medicines such as carbamazepine, and the use of suitable excipients can contribute for a desired therapeutic response.

Keywords: Carbamazepine. Quality control. Anticonvulsants.

REFERÊNCIAS

ABDOU, H. M. **Dissolution, bioavailability and bioequivalence**. Easton: Mack Printing Company, 1989.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Farmacopéia brasileira**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1, p. V.1.4.1-2 – V.1.5.-4.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 40, de 15 de julho de 2009. Dispõe sobre a atualização do anexo I. Listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº. 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 de jul. de 2009. Seção 1, p. 39-42.

- BANAKAR, U. K. **Pharmaceutical Dissolution Testing**. New York: Marcel Dekker, 1992.
- BRITISH PHARMACOPEIA. **Medical and pharmaceutical substances**. Carbamazepine. London: Her Majesty's Stationary Office, 1999.
- CID, E. C. **Cinética de disolución de medicamentos**. Washington, D.C.: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981.
- COSTA, L. L. **Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil**. 2005. Dissertação (Mestrado Profissionalizante em Desenvolvimento Tecnológico e Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
- COSTA, P., LOBO, J. M. S.; LOPES, C. M. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.
- DOSHI, D. H.; RAVIS, W. R.; BETAGERI, G. V. Carbamazepine and polyethylene glycol solid dispersions: preparation, in vitro dissolution, and characterization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, v. 23, n. 12, p. 1167-1176, 1997.
- FERRAZ, H. G.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de ampicilina comercializados no Brasil. **Revista de Farmácia e Bioquímica**, São Paulo, v. 34, no. 2, p. 93-99, 1998.
- GALVÃO, W. G. **Carbamazepina no estado sólido e sua susceptibilidade polimórfica**. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica) – Universidade Católica de Goiás; Universidade Estadual de Goiás, Centro Universitário de Anápolis, Goiânia/Anápolis, 2009.
- GENNARO, A. R. **Remington: the science and practice of pharmacy**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.
- GOHEL, M. C. et al. Improving the tablet characteristics and dissolution profile of ibuprofen by using a novel coprocessed superdisintegrant: a technical note. **AAPS Pharmaceutical Science and Technology**, Arlington, v. 8, no. 1, p. E1-E6, 2007.
- GONJARI, I. D.; KARMARKAR, A. B.; HOSMANI, A. H. Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods of sustained release tramadol hydrochloride liquisolid compact formulations with marketed sustained release tablets. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, Bucharest, v. 4, no. 4, p. 651-661, 2009.
- KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Wallingford, v. 27, no. 1, p. 48-49, 1975.
- KUMAR, K. K.; BABU, N. D.; PASUPATHI, A. Design and evaluation of multi particulate system of extended release indomethacin capsules USP. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, London, v. 1, no. 4, p. 74-82, 2010.
- MATOS, J. R. et al. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina: Parte II. **Revista Portuguesa de Farmácia**, Lisboa, v. 51, no. 1, p. 33-41, 2001.
- MORENO, R. A. et al. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 26, p. 37-43, 2004. Suplemento 3.
- NAIR, R.; GONEN, S.; HOAG, S. W. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. **International Journal of Pharmaceutics**, London, v. 240, no. 1-2, p. 11-22, 2002.
- O'HARA, T. et al. A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, London, v. 1, no. 5, p. 214-223, 1998.
- PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. **Il Fármaco**, Lausanne, v. 58, no. 8, p. 541-550, 2003.
- PINHO, J. J. R. G.; STORPIRTIS, S. Desenvolvimento e avaliação biofarmacotécnica de comprimidos de liberação controlada de cloridrato de metformina empregando meio de dissolução com variação gradual de pH. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, no. 1, p. 101-109, 1999.
- RUMEL, D.; NISHIOKA, A. S.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 5, p. 921-927, 2006.
- SCHESHOWITSCH, K. et al. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam. **Latin American Journal of Pharmacy**, Buenos Aires, v. 26, n. 5, p. 645-651, 2007.
- STORPIRTIS, S. et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

STORPIRTIS, S. et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, Brasília, DF, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, 2004.

SZATKOWSKI, L. T. D.; OLIVEIRA, C. L. O uso de medicamentos manipulados no município de Toledo. **Infarma**, Brasília, DF, v. 16, n. 1-2, p. 77-80, 2004.

TAYLOR, D. M.; STARKEY, K.; GINARY, S. Prescribing and monitoring of carbamazepine and valproate - a case note review. **The Psychiatrist**, London, v. 24, no. 5, p. 172-174, 2000.

TOLLER, A. B.; SCHMIDT, C. A. excipientes à base de celulose e lactose para compressão direta: disciplinarum Scientia. **Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 6, n. 1, p. 61-79, 2005.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA COMMISSION.
The United States Pharmacopoeia. 26th ed. Rockville: United Pharmacopoeia Convention, 2003. p. 323-325.

Enviado em 3/2/2011

Aprovado em 8/3/2011