

INFLUÊNCIA DE EXCIPIENTES NA MANIPULAÇÃO DE CÁPSULAS DE FUROSEMIDA¹

THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS IN THE HANDLING OF FUROSEMIDE CAPSULES

**Tatiane Cogo Machado², Rosimar Leitenberg da Silveira³,
Luciane Varini Laporta⁴ e Marcos Roberto dos Santos⁴**

RESUMO

A furosemida é um fármaco da classe dos diuréticos, amplamente comercializado na forma de cápsulas, manipuladas em farmácias. Considerando a grande procura por medicamentos manipulados, a importância do desenvolvimento de uma formulação adequada para cápsulas e o estudo dos excipientes empregados, neste trabalho, objetivou-se realizar estudos de pré-formulação, desenvolver cápsulas de furosemida com diferentes excipientes observando a influência destes e avaliar a melhor formulação através de ensaios de controle de qualidade. Foram elaboradas 4 formulações diferenciadas de cápsulas de furosemida 20 mg, todas em triplicata. Todas as amostras foram avaliadas físico-quimicamente quanto ao peso médio, desintegração, dissolução, uniformidade de conteúdo e doseamento. A formulação A, que possui lactose como diluente, dióxido de silício coloidal (deslizante) e lauril sulfato de sódio (molhante), foi considerada a formulação mais apropriada para cápsulas de furosemida 20 mg. Com este estudo, permitiu-se concluir que os excipientes envolvidos em uma formulação realmente podem exercer influência significativa na velocidade de liberação e absorção do fármaco.

Palavras-chave: fármaco, formulação, diurético.

¹ Trabalho Final de Graduação - TFG.

² Acadêmica do Curso de Farmácia - UNIFRA.

³ Orientadora - UNIFRA. E-mail: rosimarls@unifra.br

⁴ Professores do Curso de Farmácia - UNIFRA.

ABSTRACT

Furosemide is a drug that belongs to the diuretics class. It is widely marketed in the form of capsules compounded in pharmacies. Considering the high demand for compounded drugs, the importance of developing a suitable formulation for capsules and the study of the excipients used in this study, it is aimed to perform pre-formulation studies, to develop furosemide capsules with different excipients to observe the influence of these and to test the best formulation through quality control tests. It was prepared four different formulations of 20mg furosemide capsules, all in triplicate. All samples were physic and chemically evaluated concerning the average weight, disintegration, dissolution, content uniformity and dosage. Formulation A, which has lactose as diluent, colloidal silicon dioxide (glidant) and sodium sulphate lauryl (wetting), was considered the most appropriate formulation for the 20mg furosemide capsules. This study allowed to conclude that the excipients involved in the formulation may exert a significant influence on the release and absorption rate of the drug.

Keywords: drug, formulation, diuretic.

INTRODUÇÃO

Os diuréticos têm sido utilizados no tratamento de pacientes hipertensos durante as últimas quatro décadas. São administrados como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos, tornando-se base terapêutica para a maioria dos pacientes com hipertensão (NIGRO; FORTES, 2005).

A furosemida, um fármaco pertencente à classe dos diuréticos que atua na alça de Henle, apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro, é praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em metanol, pouco solúvel etanol e éter etílico, praticamente insolúvel em clorofórmio e solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A possibilidade de adquirir medicamentos com menor custo tem feito os consumidores procurarem as farmácias de manipulação, as quais se tornaram uma importante alternativa para a aquisição rotineira de medicamentos. Apesar das inúmeras vantagens que os medicamentos manipulados oferecem em relação aos industrializados, existem vários obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto manipulado pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade. A preocupação com a qualidade dos

medicamentos manipulados tem sido demonstrada pelos usuários destes fármacos, bem como pelos profissionais de saúde.

Entre os principais problemas encontrados nos medicamentos manipulados estão as incompatibilidades físicas e químicas entre os componentes da formulação, uniformidade de doses unitárias, dissolução, estabilidade, entre outros. Para evitar tais problemas e elaborar uma formulação adequada de cápsulas, há a necessidade da realização de estudos de pré-formulação (PRISTA et al., 1995).

A maioria dos fármacos administrados em cápsulas requer o uso de excipientes para se ter uma homogeneidade no enchimento das cápsulas, melhorar a administração, adequar a velocidade de liberação do fármaco, facilitar a produção e aumentar a estabilidade da formulação. Embora tradicionalmente os excipientes sejam vistos como substâncias inertes farmacologicamente, atualmente sabe-se que estes podem interagir com o fármaco promovendo alterações químicas e físicas e influências na velocidade de liberação (WELLS, 2005).

Tendo em vista a influência de excipientes na formulação e a grande procura por medicamentos manipulados em farmácias magistrais, quer pelo baixo custo ou facilidade de dosagem, faz-se necessário o desenvolvimento de uma formulação adequada para cápsulas, principalmente no que diz respeito a medicamentos de baixa dosagem.

Nesse contexto, o objetivo neste trabalho foi realizar estudos de pré-formulação, desenvolver cápsulas de furosemida com diferentes excipientes, observando a influência destes e avaliar a melhor formulação através de ensaios de controle de qualidade no produto acabado.

MATERIAL E MÉTODOS

EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS

Aparelho para determinação do volume e compactação PHARMA TEST modelo PT-TD, equipamento para determinação do ângulo em repouso PHARMA TEST, modelo PTG – 2, Mettler Toledo, Aparelho de desintegração, PHARMA TEST, modelo PTZ; Aparelho de dissolução, PHARMA TEST, modelo PTWS-3E; Espectrofotômetro, SHIMADZU – UV 1650 PC; Balança analítica, BOSCH, modelo SAE 200; Estufa de secagem, BIOMATIC; Mesa agitadora, TECNAL, modelo TE 140; Kit de filtração, SARTORIUS; Vidraria calibrada.

ENSAIOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

Os estudos de pré-formulação foram realizados com a furosemida (DELAWARE) e os seguintes excipientes: lactose monohidratada (DELAWARE), amido de milho (ALPHAQUÍMICA), croscarmelose sódica (DELAWARE), dióxido de silício coloidal (DELAWARE) e lauril sulfato de sódio (DELAWARE). Estes foram escolhidos levando em consideração as características físico-químicas do princípio ativo e excipientes comumente utilizados em farmácias de manipulação.

Densidade

Determinou-se a densidade bruta e a densidade de compactação dos excipientes e da furosemida, utilizando-se uma proveta acoplada ao aparelho volumetro de compactação PHARMA TEST modelo PT-TD1 para a determinação dos volumes. A avaliação do tipo de fluxo dos excipientes empregados e da furosemida foi determinada através do Fator de Hausner (1) e Índice de Carr (2) que podem ser visualizadas respectivamente nas equações 1 e 2 (WELLS, 2005).

$$\text{Fator de Hausner (\%)} = \frac{\text{densidade de compactação} \times 100}{\text{densidade bruta}} \quad (1)$$

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{\text{densidade de compactação} - \text{densidade bruta}}{\text{densidade de compactação}} \times 100 \quad (2)$$

Determinação do ângulo de repouso

A determinação do ângulo de repouso foi obtida com a mistura de cada formulação por meio do equipamento Pharma Test, modelo PTG – 2, Mettler Toledo. A interpretação dos resultados foi realizada com base na classificação descrita por Wells (2005).

ELABORAÇÃO DAS FÓRMULAS

Elaborou-se 4 formulações diferenciadas de cápsulas de gelatina dura contendo furosemida 20 mg, em triplicata. Os componentes de cada formulação, funções e quantidades estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das formulações de cápsulas de furosemida 20.

Fórmulas	Componente	Função na fórmula	Quantidade
A	Furosemida	Princípio ativo	20 mg
	Lactose monohidratada	Diluyente	q.s.p
	Lauril sulfato de sódio	Tensoativo/Agente molhante	1 %
	Dióxido de silício coloidal	Deslizante/Regulador de fluxo	0,5 %
B	Furosemida	Princípio ativo	20 mg
	Lactose monohidratada	Diluyente	q.s.p
	Lauril sulfato de sódio	Tensoativo /Agente molhante	1 %
	Dióxido de silício coloidal	Deslizante/Regulador de fluxo	0,5 %
C	Furosemida	Princípio ativo	20 mg
	Lactose monohidratada	Diluyente	q.s.p
	Croscarmelose sódica	Desintegrante	5 %
D	Furosemida	Princípio ativo	20 mg
	Lactose monohidratada	Diluyente	q.s.p
	Croscarmelose sódica	Desintegrante	10 %

Manipulação das cápsulas de furosemida 20 mg

Primeiramente, selecionou-se o invólucro da cápsula de número 3 (0,27 mL), de acordo com o método volumétrico (FERREIRA, 2008). Para o preparo das formulações, pesou-se 2% a mais de furosemida devido às perdas que podem ocorrer durante o processo de manipulação. As misturas do princípio ativo e excipientes foram passadas no tamis (malha de 180 μ m) e após homogeneizadas durante 8 minutos em gral de porcelana, obedecendo a esse tempo de mistura para todas as formulações. Todas as cápsulas foram preenchidas empregando-se o método de nivelamento em superfície, utilizando encapsulador manual. A mistura foi espalhada uniformemente sobre o encapsulador contendo os invólucros de gelatina dura, com a ajuda de uma espátula. Preparou-se 3 lotes de cada formulação contendo 120 cápsulas por lote.

CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DAS CÁPSULAS MANIPULADAS

Amostras dos 3 lotes de cada formulação foram avaliadas físico-quimicamente quanto ao peso médio, desintegração, dissolução, uniformidade de doses unitárias e doseamento.

Determinação de peso

A determinação da variação do peso foi realizada de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira, por meio da pesagem individual de 20 cápsulas, seguida da determinação da variação percentual do conteúdo da cápsula em relação à média.

Doseamento

Pesou-se 20 cápsulas, homogeneizou-se o conteúdo e transferiu-se o equivalente a 100mg de furosemida, para balão volumétrico de 250ml, adicionou-se 150ml de hidróxido de sódio 0,1 *M*, agitou-se mecanicamente por 10 minutos, completou-se o volume com o mesmo diluente e homogeneizou-se. Filtrou-se e diluiu-se, sucessivamente, com o mesmo diluente até a concentração de 8µg/ml. Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica na faixa de concentração de 4µg/ml a 12µg/ml, utilizando-se furosemida SQR. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 271nm, utilizando-se hidróxido de sódio 0,1 *M* para ajuste do zero (PONS Jr., 2006).

Uniformidade de doses unitárias

A determinação da uniformidade de doses unitárias foi realizada pelo método de uniformidade de conteúdo, segundo os parâmetros validados por Pons Jr. (2006). Cada uma das 10 cápsulas foram transferidas para balões volumétricos de 100ml, adicionou-se 70ml de hidróxido de sódio 0,1 *M*, agitou-se mecanicamente por 15 minutos, completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se. Filtrou-se e diluiu-se, sucessivamente, com o mesmo diluente até a concentração de 40µg/ml. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 271nm, utilizando-se hidróxido de sódio 0,1 *M* para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de furosemida presente nas cápsulas, por meio da equação da reta, obtida da curva analítica descrita no doseamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Desintegração

Avaliaram-se seis cápsulas de cada formulação, nas seguintes condições: meio (água), temperatura ($37 \pm 2^\circ\text{C}$), tempo máximo (45 minutos) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Teste de dissolução

O teste de dissolução foi realizado de acordo com os procedimentos descritos por Pons Jr. (2006), utilizando-se como meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8, sistema de agitação pás, velocidade de 50 rpm e tempo estipulado de 60 minutos. Calculou-se a quantidade de furosemida dissolvida no meio a partir da equação da reta obtida da curva analítica para o teste de dissolução que fez uso das concentrações de 4µg/ml a 12µg/ml.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DENSIDADE

Na tabela 2 estão apresentados os resultados de densidade, antes e após compactação, o Índice de Carr e o Fator de Hausner de cada componente.

Tabela 2 – Densidade, Índice de Carr e Fator de Hausner dos excipientes e da furosemida.

Matéria-prima	Parâmetros			
	d _{bruta} (g/cm ³)	d _{compactação} (g/cm ³)	IC (%)	IH (%)
Lactose	0,57	0,81	29	1,42
Amido	0,46	0,72	36	1,56
Lauril Sulfato de Sódio	0,27	0,47	42	1,74
Croscarmelose Sódica	0,53	0,82	35	1,54
Dióxido de silício coloidal	0,05	0,06	20	1,24
Furosemida	0,29	0,42	30	1,44

d: densidade; IC: Índice de Carr; IH: Fator de Hausner.

No Fator de Hausner todos os componentes apresentaram resultados acima de 1,25%, o que indica um fluxo desfavorável, com exceção do dióxido de silício coloidal que apresentou IH de 1,24%, classificado com fluxo bom (WELLS, 2005).

Conforme a classificação do tipo de fluxo em relação ao Índice de Carr (WELLS, 2005), o lauril sulfato de sódio é o excipiente que apresentou maior Índice, sendo classificado com fluxo extremamente pobre para o qual os valores encontrados foram maiores que 38, seguido do amido, classificado com fluxo muito pobre, cujos valores variam de 25 a 38. A lactose, a croscarmelose sódica e a furosemida apresentaram fluxo pobre com valores entre 23 e 35. Os resultados obtidos com o amido estão de acordo com Kibbe (2000) que o cita com densidade

bruta de $0,462\text{g}/\text{cm}^3$ e densidade de compactação de $0,68\text{g}/\text{cm}^3$ e com Rowe et al. (2009) que descrevem o amido como um pó coesivo, com pobres características de fluxo, sendo que suas propriedades de fluxo dependem estritamente da umidade contida. O dióxido de silício coloidal apresentou melhor fluxo, comparado com os demais excipientes e com a furosemina, esta atribuição está de acordo com Rowe et al. (2009) que citam o dióxido de silício coloidal como um excipiente com desejáveis características de fluxo, devido, principalmente, ao seu pequeno tamanho de partícula, grande área superficial e baixa densidade, sendo muito usado como regulador de fluxo em formulações de cápsulas.

Ângulo de repouso

Todas as misturas das formulações foram classificadas com fluxo muito fraco (WELLS, 2005). Observou-se que nas formulações A e B, que possuem adição de 0,5% de deslizante (dióxido de silício coloidal), o ângulo de repouso obtido foi menor comparado com as formulações C e D que não possuem deslizante na formulação. As formulações B e D, que possuem amido como diluente, apresentaram valor do ângulo de repouso maior que nas formulações contendo lactose, pois o amido possui fluxo muito pobre, conforme foi evidenciado através do Índice de Carr e Fator de Hausner calculado anteriormente.

Peso médio

Todos os lotes das 4 formulações cumpriram com o teste. As formulações A e B apresentaram menor variação no peso médio e menor DPR comparada com as outras formulações. O fato de apresentarem melhor uniformidade de peso está relacionado ao uso do deslizante (dióxido de silício coloidal) nessas formulações. O uso de deslizante melhora o fluxo ocasionando o escoamento livre do pó para dentro da cápsula, sem a necessidade de forçá-lo ou bater o tabuleiro para que o pó se acomode no interior da cápsula, levando a uma melhor distribuição da mistura.

Tabela 3 – Resultados obtidos no teste de variação de peso das cápsulas de furosemida 20mg manipuladas.

Amostras	Lote	Peso médio (g)	L. S (g)	L. I (g)	DPR (%)
A	1	0,1390	0,1529	0,1251	1,11
	2	0,1429	0,1572	0,1286	1,24
	3	0,1513	0,1664	0,1361	1,17
B	1	0,1261	0,1387	0,1135	1,87
	2	0,1253	0,1378	0,1128	1,97
	3	0,1292	0,1421	0,1163	1,20
C	1	0,1402	0,1542	0,1262	2,32
	2	0,1410	0,1551	0,1269	1,89
	3	0,1389	0,1528	0,1250	2,20
D	1	0,1199	0,1319	0,1079	2,44
	2	0,1279	0,1407	0,1151	2,36
	3	0,1348	0,1482	0,1213	2,38

L.S = limite superior; L.I = limite inferior

Doseamento

Os limites especificados pela Farmacopeia Brasileira (2010), para esse fármaco, são de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de furosemida. Os resultados obtidos foram interpolados na curva analítica ($y = 0,0601x - 0,0082$), previamente construída, garantindo linearidade na faixa de 4 a 12 μ g/ml ($r^2 = 1,00$), não apresentando desvio de linearidade ($p=0,05$), quando avaliada pela Análise de Variância (ANOVA). Todas as amostras analisadas cumpriram com o teste, conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 - Resultados obtidos no doseamento das formulações de cápsulas de furosemida 20mg.

Lote	Formulação A	Formulação B	Formulação C	Formulação D
	Teor Médio (%) -DPR (%)			
1	101,85 (0,72)	102,90 (1,40)	99,56 (1,35)	102,63 (0,27)
2	101,89 (0,55)	102,21 (1,13)	101,67 (0,19)	102,25 (1,00)
3	100,14 (0,83)	101,80 (0,78)	101,32 (0,44)	102,08 (0,61)

Uniformidade de doses unitárias

Para cumprir com os requisitos do teste de uniformidade, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a quantidade do fármaco em cada uma das 10 unidades testadas deve estar situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR%) deve ser igual ou menor a 6,0%. Os resultados obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias estão demonstrados na tabela 3.

As formulações B e D, que contêm amido como diluente, apresentaram valores de DPR% maiores, comparadas com as formulações que contêm lactose, provavelmente devido a lactose apresentar melhores características de fluxo que o amido, influenciando na uniformidade da mistura. Os lotes 2 e 3 da formulação D obtiveram resultados com DPR% acima de 6% e teor acima de 115%. Esse resultado reflete a não utilização de um regulador de fluxo nessa formulação e do uso de diluente com fluxo coesivo, como o amido. A formulação A foi a que apresentou melhores resultados no teste de uniformidade (teor e DPR), provavelmente devido a influência da associação entre o deslizante (dióxido de silício coloidal) e o diluente (lactose).

Tabela 5 – Uniformidade de doses unitárias das formulações A, B, C e D.

Amostras	Lote	Média dos teores encontrados (%)	Maior teor encontrado (%)	Menor teor encontrado (%)	DPR (%)
A	1	102,40	105,64	99,82	1,69
	2	102,48	108,76	97,74	3,16
	3	102,63	111,05	97,53	3,98
B	1	100,46	107,72	94,21	4,30
	2	102,33	108,34	96,78	4,58
	3	99,67	109,38	93,38	5,06
C	1	106,97	113,96	99,82	3,51
	2	99,92	106,47	95,87	3,31
	3	98,30	107,72	91,92	5,51
D	1	99,47	105,43	85,48	5,53
	2	104,08	116,03	91,09	7,63
	3	102,27	109,59	90,67	6,28

Teste de desintegração

A Farmacopeia Brasileira (2010) determina 45 minutos como tempo máximo de desintegração para cápsulas. Todas as formulações analisadas desintegraram-se antes do tempo especificado, conforme descrito na tabela 4.

O uso da croscarmelose sódica (desintegrante) nas formulações C e D não favoreceu a desintegração, não sendo necessária sua utilização nas formulações estudadas, já que a diferença de tempo obtida não é considerada relevante, pois todos os lotes encontram-se dentro dos limites especificados. O fato das formulações A e B (sem desintegrante) apresentarem desintegração mais rápida, pode ter relação com o uso do agente molhante, pois conforme Ashford (2005) e Gil (2007) eles atuam favorecendo a penetração de água e a molhagem das partículas sólidas compactadas, auxiliando a dissolução e também a desintegração da cápsula.

Tabela 6 – Teste de desintegração das formulações avaliadas.

Lote	Formulação			
	A	B	C	D
1	9 min	9 min	15 min	16 min
2	8 min	10 min	16 min	17 min
3	8 min	10 min	15 min	18 min

Teste de dissolução

A curva analítica ($y = 0,053x + 0,005$; $R^2 = 0,9998$) apresenta regressão linear significativa para $p=0,05$, sendo que não foi observado desvio significativo de linearidade, para $p=0,05$, tendo desvio padrão relativo médio de 1,266%. Os dados demonstram que a curva pode ser utilizada para a interpolação de valores experimentais, visando à determinação quantitativa da substância.

O método validado por Pons Jr (2006) estabelece que, no mínimo, 80% (Q) do fármaco deve estar liberado no meio de dissolução, até 60 minutos. Conforme demonstrado na tabela 7, todos os lotes das formulações A e B foram aprovados no teste de dissolução e nenhum lote das formulações C e D foram aprovados no primeiro estágio (E1) do teste, pois várias unidades apresentaram menos que 80% (Q) ainda que a média dos resultados tenha sido superior a 80% do fármaco dissolvido (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

As formulações A e B possuem agente molhante na sua formulação (lauril sulfato de sódio) que, segundo Ashford (2005), favorece a liberação de fármacos escassamente solúveis. Isso se deve a capacidade que o tensoativo tem

de reduzir a tensão interfacial sólido/líquido, permitindo que meio de dissolução molhe o sólido de forma mais eficiente, contribuindo para a dissolução do fármaco. A formulação A apresentou os melhores resultados no teste de dissolução, pois, além de possuir o lauril sulfato de sódio, essa formulação tem como diluente a lactose, que, conforme citado por Gil (2007), possui elevada hidrossolubilidade, auxiliando o processo de dissolução, principalmente, quando se trabalha com fármaco hidrofóbico como a furosemida.

Tabela 7- Resultados obtidos no teste de dissolução das formulações de cápsulas de furosemida 20mg.

Lote	Formulação A	Formulação B	Formulação C	Formulação D
	Teor Médio (%)	Teor Médio (%)	Teor Médio (%)	Teor Médio (%)
1	95,12	90,55	84,94	79,75
2	94,16	88,59	82,33	76,72
3	94,05	87,34	81,72	77,43

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, a formulação A demonstrou ser a mais adequada na manipulação de cápsulas de furosemida 20mg. Dessa forma, pode-se concluir que realmente há uma influência das propriedades de fluxo dos excipientes nos resultados obtidos nos ensaios de peso médio e uniformidade de conteúdo. A utilização de excipiente hidrossolúvel e de agente molhante na formulação A ocasionou bons resultados no teste de dissolução de cápsulas com fármaco hidrofóbico, quando comparado às formulações sem agente molhante e com amido como diluente. Todas as formulações com deslizante obtiveram bons resultados nos testes de peso médio e uniformidade de conteúdo. Tanto o amido quanto a lactose monohidratada são muito utilizados em farmácias de manipulação, principalmente em função de seu baixo custo, porém, conclui-se que a lactose monohidratada e o amido não são diluentes ideais para serem utilizados em cápsulas de baixa dosagem, pois ambos possuem pobres características de fluxo, devendo-se dessa forma redobrar o cuidado durante a manipulação.

REFERÊNCIAS

ASHFORD, M. Biodisponibilidade – fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 17, p. 261-262.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008, 409 p.

GIL, E. **Excipientes**: suas aplicações e controle físico-químico. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007, 285p.

KIBBE, A. H. **Handbook Pharmaceutical Excipients**. 3. ed. London: Apha, 2000, 665 p.

NIGRO, D.; FORTES, Z. B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Rev. Bras. Hipertens**, v. 2, n. 12, p. 103-107, 2005.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, 786p.

PONS Jr., F. R. **Controle de qualidade, desenvolvimento e validação de metodologia analítica, por espectrofotometria na região do ultravioleta, para furosemida cápsulas**. 2006. 54f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Curso de Graduação em Farmácia, Centro Universitário Franciscano UNIFRA, Santa Maria, 2006.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London : Pharmaceutical Press, 2009, 888 p.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 8, p. 143-144.