



# Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina

Couto, A.G.<sup>2\*</sup>; Tavares, R.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêutica (NIQFAR), Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI, Itajaí, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Ciências da Saúde, Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI, Itajaí, SC, Brasil  
Centro de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia. Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, Brasil.

Recebido 16/09/2010 / Aceito 06/12/2010

## RESUMO

A qualidade de cápsulas tem sua exatidão da dosagem assegurada por ensaios de teor e uniformidade de conteúdo (UC). Assim, os Laboratórios de Controle de Qualidade auxiliam as farmácias magistrais a guiarem sua conduta buscando a garantia da qualidade dos seus produtos. O presente trabalho teve por objetivo analisar o perfil dos resultados de UC de cápsulas magistrais, a partir dos relatórios de análise realizados entre janeiro de 2008 a fevereiro de 2010, por um Laboratório de Controle de Qualidade em Santa Catarina (Brasil). Identificou-se em 2009 um aumento no número e na proporção de farmácias que passaram a solicitar a UC de cápsulas de baixa dosagem em relação a 2008. Das análises, 78,6% tiveram aprovação como resultado, sendo o maior índice de reprovação relacionado ao teor de ativo fora do limite de 85-115%, dos quais 83,6% estavam abaixo do especificado no rótulo. Das análises reprovadas, 59,2% foram aprovadas na análise posterior e apenas 7% mantiveram o mesmo status. Neste estudo, as reprovações nas análises de UC não tiveram correlação com a dose preparada. A análise global dos resultados de uniformidade de conteúdo das cápsulas magistrais reflete a preocupação dos estabelecimentos farmacêuticos com a qualidade do produto oferecido.

*Palavras-chave:* Uniformidade de conteúdo; Cápsulas; Farmácias de Manipulação.

## INTRODUÇÃO

Cápsulas representam a forma farmacêutica sólida mais amplamente produzida pelas farmácias. O setor magistral oferece ampla diversificação de produtos em função do atendimento das necessidades específicas de seus clientes. Entretanto, o grande desafio das farmácias magistrais é a produção de medicamentos e produtos de qualidade, com garantia de eficácia terapêutica e segurança do paciente (Ferreira, 2002).

Nos últimos dez anos, várias normas e regulamentos foram publicados visando a implementação e o cumprimento das Boas Práticas de Manipulação, que marcaram início com a RDC 33 (Brasil, 2000), sendo complementadas e atualizadas pela RDC 214 (Brasil, 2006) e RDC 67 (Brasil, 2007), que representa a legislação em vigor no país. Dentre as exigências para assegurar a qualidade dos produtos magistrais, estão incluídos os procedimentos mínimos que permitem a farmácia analisar a qualidade da matéria-prima no recebimento, a partir de fornecedores qualificados. Apesar de já possuir um grau de exigência elevado, a RDC 67 foi complementada pela RDC 87 (Brasil, 2008), que passou a exigir a padronização de excipientes para as formulações, e a submissão de análises de uniformidade de conteúdo e teor de ativos ao menos uma vez a cada dois meses para cápsulas com menos de 25 mg de ativo.

Uma vez que a dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica, garantir a dose unitária dos fármacos através das análises de teor e de uniformidade de conteúdo é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que assegura a quantidade de princípio ativo presente na formulação da forma farmacêutica a ser administrada no organismo.

A uniformidade de doses unitárias de formas farmacêuticas, dependendo da forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco, pode ser determinada por dois critérios: variação de peso e uniformidade de conteúdo. O método de uniformidade de conteúdo para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados (Farmacopeia Brasileira, 1988).

O presente trabalho visa conhecer o perfil de qualidade das cápsulas preparadas em Farmácias de Manipulação, no que diz respeito às especificações de uniformidade de conteúdo e teor. Para tanto, estudou-se o perfil dos resultados das análises de uniformidade de conteúdo das cápsulas magistrais em farmácias de Santa Catarina no período de janeiro de 2008 a fevereiro de 2010, através da análise dos relatórios emitidos por um Laboratório de Controle de Qualidade no período do estudo.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Caracterização do estudo

O presente estudo foi realizado com base em um levantamento quali-quantitativo de dados obtidos através dos relatórios das análises de uniformidade de conteúdo, com recorte temporal de janeiro de 2008 a fevereiro de 2010. As informações necessárias para a análise neste estudo foram gentilmente disponibilizadas por um dos Laboratórios de Controle de Qualidade em Santa Catarina, que aceitou participar da pesquisa.

### Amostra

Em uma primeira análise, todas as farmácias de manipulação catarinenses que terceirizaram o seu controle de qualidade de cápsulas, de janeiro de 2008 a fevereiro de 2010, no Laboratório participante da pesquisa, foram incluídas no estudo. Entretanto, neste período, nem todas as farmácias enviaram amostra de cápsulas para a análise da uniformidade de conteúdo.

Para a análise do perfil de resultados de teor e uniformidade de conteúdo, foram analisados todos os relatórios de análise das cápsulas produzidas em farmácias magistrais catarinenses, que efetivamente enviaram amostras à análise no período do estudo.

### Coleta e análise dos dados

A consulta dos dados para a análise teve início após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Univali, mediante a aceitação do Laboratório de Controle de Qualidade, denominado Laboratório Controller (Santa Catarina, Brasil), e o Termo de Compromisso da Utilização dos dados. Foram coletados e sistematizados quantitativamente os dados referentes à uniformidade de conteúdo, a média e o desvio padrão relativo (DPR) do teor das cápsulas produzidas em farmácias magistrais de Santa Catarina, a partir dos relatórios de análise fornecidos pelo Laboratório participante.

Na sequência, os dados foram analisados para estabelecer padrões sistemáticos de erros e possíveis fontes de erro. A partir da tabulação dos dados, realizou-se a estratificação da amostra conforme o fluxograma apresentado na Figura 1.

Além disso, realizou-se uma análise temporal do número de análises de uniformidade de conteúdo realizadas, a fim de se verificar a sua correlação com principais marcos deontológicos das boas práticas de manipulação no período analisado.



Figura 1 - Critérios para a estratificação dos relatórios de análise de controle de qualidade.

## RESULTADOS

Das 64 farmácias com contrato em 2008, um total de 67,2% (43) solicitou a análise de uniformidade de conteúdo, e em 2009, 85,7% (72) das 83 farmácias tinham essa análise inclusa em seu contrato, o que representa um aumento percentual de quase 20% de farmácias que passaram a solicitar tal análise no laboratório pesquisado.

Acompanhando o aumento no número de farmácias solicitantes, observa-se ainda um significativo aumento no número de análises realizadas por cada farmácia. Ou seja, durante todo o ano de 2008, observou-se que, em média, cada farmácia realizou 1,72 análises de uniformidade de conteúdo, ao passo que, no ano de 2009, esse índice subiu para 2,44.

No decorrer do período entre janeiro de 2008 a fevereiro de 2010, o n amostral de farmácias que solicitaram a análise de uniformidade de conteúdo passou a 83, totalizando 350 relatórios de análises.

Apesar do elevado número de farmácias que realizaram a análise de uniformidade de conteúdo, é importante salientar que todas as farmácias deste estudo deveriam realizá-la, uma vez que produzem cápsulas com teor de ativo inferior a 25 mg, conforme a legislação vigente.

Com a implementação da RDC 87 (Brasil, 2008), a rotina de análises de uniformidade de conteúdo passou a ter exigência bimestral e não mais trimestral. Com relação a essa periodicidade, durante 2008, apenas 13,9% (6) das 43 farmácias realizaram as análises trimestralmente e 20,9% (9) solicitaram apenas uma análise ao longo de todo o ano de 2008, denotando o descumprimento da legislação vigente.

Observou-se então que, das 72 farmácias que realizaram análises de uniformidade de conteúdo, apenas 20,8% (15) realizaram a análise bimestralmente.

Durante o período de estudo, foram realizadas 350 análises de uniformidade de conteúdo, sendo que, entre essas, 78,6% (274) tiveram a aprovação como resultado. Das análises com resultado reprovado, 27,6% (21) foram reprovadas pelo DPR superior a 6%, 51,3% (39) pelo teor fora do limite de 85-115% e 21% (16) por estarem com o DPR e teor fora de seus limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. A tabela 1 apresenta os resultados de aprovação e não aprovação para o total de análises classificadas por fármaco.

Tabela 1 - Índices de aprovação e reprovação do total de relatórios de análise (n = 350) por tipo de fármaco.

Fármacos	n	Aprovação		Reprovação	
		n	%	n	%
Finasterida (1,3 mg)	37	24	64,9	13	35,1
Bromazepam (2,2 mg)	29	15	51,7	14	48,3
Glibenclâmida (2,5 mg)	8	8	100,0	0	0,0
Diazepam (3,2 mg)	18	15	83,3	3	16,7
Anlodipino (3,4 mg)	31	27	87,1	4	12,9
Clortalidona (3,4 mg)	13	12	92,3	1	7,7
Hidroclorotiazida (3,8 mg)	67	52	77,6	15	22,4
Prednisona (3,8 mg)	65	59	89,2	8	10,8
Nimesulida (4,2 mg)	9	8	88,9	1	11,1
Captopril (4,5 mg)	28	18	64,3	10	35,7
Furosemida (4,9 mg)	24	20	83,3	4	16,7
Amitriptilina (5,4 mg)	9	6	66,7	3	33,3
Enalapril (5,4 mg)	5	5	100,0	0	0,0
Fluoxetina (5,4 mg)	5	3	60,0	2	40,0
Total	350	272	77,7	78	22,3

n = número de análises. Os números entre parênteses indicam a dose média para cada fármaco.

É possível observar que em relação à dosagem de ativo na cápsula, não foi possível identificar esse fato como uma fonte que contribua para a falta de uniformidade de conteúdo, uma vez que, por exemplo, as menores dosagens de ativos estão nas cápsulas de finasterida (1,3 mg), bromazepam (2 mg) e glibenclâmida (2,5 mg). Além disso, apesar de os primeiros fármacos com menor dosagem estarem entre aqueles com maior índice de reprovação, a glibenclâmida foi um dos fármacos com 100% de aprovação na análise.

Analisando os índices de reprovação apenas por faixa de dose, como demonstrado na tabela 2, observa-se uma tendência no aumento do número de aprovações, proporcional a dosagem analisada. Todavia observa-se que o índice de reprovação de fórmulas com dose de 1 mg (33,3%) foi muito próximo ao obtido em formulações com doses superiores a 10 mg (30,8%).

Em uma análise mais específica das reprovações, observou-se que 51% destas ocorreram por possuírem um teor fora dos limites de 85-115% e dos 49% que reprovaram por apresentarem o DPR acima de 6%. Das

reprovações, 70% estavam associadas ao DPR elevado e ao teor fora do especificado, demonstrando assim que a falta de uniformidade de teor de ativo é o problema mais grave e recorrente nas análises realizadas.

Tabela 2 - Índices de aprovação e reprovação do total de relatórios de análise (n = 350) por dose de fármaco.

Faixa de dose	n	Aprovação		Reprovação	
		n	%	n	%
0 – 1 mg	39	26	66,7	13	33,3
1,1 – 2 mg	34	22	64,7	12	35,3
2,1 - 2,5 mg	74	55	74,3	19	25,7
2,6 - 3 mg	36	27	75,0	9	25,0
3,1 - 4 mg	98	82	83,7	16	16,3
4,1 – 5,4 mg	56	49	87,5	7	12,5
Acima 10 mg	13	9	69,2	4	30,8
Total	350	270	77,1	80	22,9

Entretanto, com os dados analisados, não foi possível correlacionar se o controle de qualidade interno de cápsulas (como peso médio) pode fornecer ou não indícios para a farmácia de que possivelmente haja uma falta de uniformidade de conteúdo.

Analisando apenas os relatórios de análises reprovados pelo valor de DPR, observou-se que a média desse valor foi de 11,14%, encontrando-se oito valores de DPR superiores a 10%, sendo 51,2% e 61,8% os maiores valores.

Em relação ao teor de ativo, nos relatórios que obtiveram reprovação por estarem fora do intervalo de  $\pm 15\%$  da quantidade de ativo indicado, notou-se que 83,6% (46) dos resultados possuíam menor quantidade de ativo do que o indicado no rótulo.

Das 83 farmácias que realizaram análises de uniformidade de conteúdo no período de estudo, 30,1% (25) tiveram uma reprovação como resultado de sua primeira análise de uniformidade de conteúdo. Entretanto, destas, 59% (15) evoluíram para uma aprovação na próxima análise (lote subsequente após medida corretiva) e das que foram novamente reprovadas, apenas seis continuaram reprovadas pelo mesmo motivo da reprovação anterior. O mesmo pode ser observado ao serem analisados os relatórios reprovados independentes de serem ou não a primeira análise solicitada pela farmácia, conforme a Figura 2.

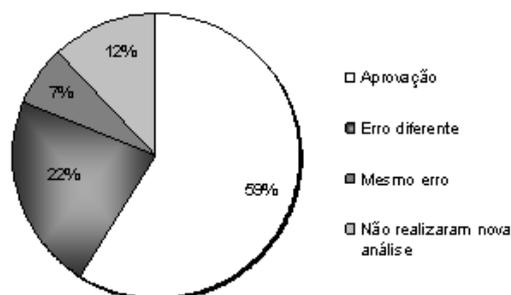


Figura 2 - Distribuição gráfica dos relatórios de análise posteriores a uma reprovação de acordo com seus resultados (n=76).

## DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que, em 2009, houve um aumento no número e proporção de análises de uniformidade de conteúdo solicitadas em comparação a 2008, o que possivelmente teve como fator determinante a implementação da RDC 87 (Brasil, 2008), que passou a vigorar a partir do final de 2008. Esse fato leva a crer que o aumento na rigidez imposta por essa resolução na análise de uniformidade de conteúdo possa ter influenciado o aumento da procura pela análise. Todavia, analisar apenas o aumento do número de solicitações e/ou do número crescente de farmácias que agregaram essa análise e respectiva periodicidade a sua rotina não é suficiente para atestar que estas se encontram de acordo com a legislação sanitária vigente, pois, de acordo com o Manual de Boas Práticas de manipulação, o item 9.2.3 descreve que as farmácias de manipulação devem realizar análises de teor e uniformidade de conteúdo de fármaco(s) cuja quantidade de princípio ativo utilizado tenha quantidade igual ou inferior a 25 mg, dando prioridade àquelas que contenham menos de 5 mg de ativo em uma fórmula a cada três meses, no mínimo (Brasil, 2007).

No presente estudo, todos os relatórios avaliados referem-se às cápsulas contendo baixa dosagem do ativo (de 1 até 20 mg). E, nesse caso, presume-se que as dificuldades com relação à uniformidade de conteúdo estejam mais ligadas às características dos pós utilizados na formulação e aos procedimentos do processo de mistura e encapsulamento. No entanto, o levantamento dos índices de aprovação e não aprovação foi realizado por faixa de dose, na tentativa de encontrar uma possível generalização. Porém, a metodologia aplicada neste estudo não permite precisar a causa dessa variação, uma vez que as cápsulas foram produzidas por diferentes estabelecimentos e operadores e não houve acesso às respectivas formulações ou aos procedimentos de encapsulação.

Apesar das exigências feitas pela ANVISA, a grande maioria das farmácias ainda não se adequou à legislação no que se refere à análise de uniformidade de conteúdo, mesmo que estejam com a análise inclusa em sua rotina. Esse é um fato preocupante, pois o controle de qualidade deve ser algo primordial em qualquer estabelecimento, comercial ou não, principalmente em estabelecimentos que impactam diretamente no estado de saúde da pessoa, como é o caso das farmácias de manipulação.

Em relação à análise do perfil dos resultados, observou-se que houve muito mais resultados aprovados do que reprovados no período do estudo e, dentre os reprovados, que a grande maioria contém reprovações relacionadas ao teor.

Em alguns casos, inclusive, a dose contida nas cápsulas correspondia até a metade da dose especificada. A subdose também pode ocasionar danos ao paciente, não apenas por uma lesão financeira, já que o paciente está pagando por algo que não está adquirindo, mas, no caso desse produto ser um medicamento, dosagens menores podem levar a uma perda da eficácia terapêutica, e até a morte, especialmente no caso das doenças crônicas. Todavia, dentre as cápsulas com teores maiores do que o especificado, algumas chegaram a conter o dobro ou o triplo de sua dosagem especificada. Além de representar

perdas no aspecto financeiro da farmácia, a sobredose de um fármaco pode levar o paciente a desenvolver quadros de toxicidade, principalmente no caso de fármacos de uso contínuo.

Um desvio na dosagem, tanto para mais quanto para menos, acaba impactando diretamente no tripé sobre o qual a produção de medicamentos está baseado, já que leva a perda da eficácia e/ou segurança do medicamento. Faz-se, portanto, necessária uma maior atenção tanto na calibração dos instrumentos de pesagem quanto no treinamento dos manipuladores, buscando minimizar os erros, aumentando a segurança e eficácia dos produtos oferecidos.

Analisando, porém, o conjunto de resultados, foi possível identificar que a maior prevalência de reprovação está associada a alguns fármacos, sobretudo ao bromazepan, independente do estabelecimento e outros fatores desconhecidos. Cabe então, um levantamento das características inerentes ao próprio fármaco, como a sua cristalinidade, teor de umidade e tamanho de partícula, que eventualmente possam justificar o problema de uniformidade encontrado por várias farmácias.

Uma vez que a produção de cápsulas em farmácias magistrais é feita através do método de nivelamento manual da superfície do receptáculo das cápsulas, é fundamental que a escolha de excipientes seja feita buscando a melhoria do fluxo dos pós, a fim de garantir a uniformidade em sua distribuição, bem como para haver um protocolo padronizado de produção, de forma que o mesmo seja reprodutível e conduza sempre aos resultados esperados.

A análise da influência dos excipientes sobre a uniformidade de conteúdo foi alvo de uma pesquisa desenvolvida pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, demonstrando que a mistura de fármacos e excipientes que apresentavam ângulo de repouso inferiores a 30° também apresentava menor uniformidade de conteúdo nas cápsulas analisadas (Petry et al., 1998).

Em um trabalho realizado por Pissatto et al. (2006), analisando cápsulas contendo 20 mg de cloridrato de fluoxetina produzidas em farmácias magistrais da cidade de Florianópolis (SC), a falta de uniformidade observada foi associada a deficiências no processo produtivo, sendo que a escolha de excipientes que corrigem as características deficientes dos pós impactou diretamente em uma maior uniformidade de conteúdo, ressaltando assim a necessidade de haver procedimentos padronizados para a escolha dos excipientes e para a mistura dos pós.

A determinação do ângulo de repouso é um ensaio rápido, fácil e de baixo custo, que pode ser utilizado nas farmácias na validação e padronização dos excipientes, buscando a garantia da qualidade, caracterizando e comprovando a eficiência de todas as etapas da cadeia produtiva das cápsulas. No entanto, o que se observa normalmente entre as farmácias magistrais é uma deficiência na validação dos processos de mistura, bem como na padronização de excipientes (Pissatto et al., 2006), que muitas vezes é realizado com o uso de adjuvantes gerais, não havendo uma especificação em relação à matéria-prima utilizada. Isso acarreta o fato de que cada estabelecimento magistral passa a ter a sua própria formulação, o que, por sua vez, pode levar a propriedades biofarmacotécnicas diferentes para o mesmo medicamento. Em última análise, isso pode não garantir uma reprodutibilidade

no perfil terapêutico entre os produtos. Entretanto, a escolha de excipientes adequados para corrigir problemas farmacotécnicos dos pós não é suficiente para prevenir a falta de uniformidade de conteúdo nas cápsulas. O treinamento e a escolha da metodologia aplicada no processo produtivo também demonstram ter impacto na uniformidade das cápsulas produzidas. Franzi et al. (2008) já haviam demonstrado o quanto a tamisação dos pós antes do processo de homogeneização reduziu de forma significativa o DPR de formulações contendo 25 mg de captopril. Também um estudo realizado por Alves (2004) detectou que a utilização de misturadores automatizados na produção de cápsulas de ácido fólico 5 mg geravam lotes com baixas uniformidades de conteúdo. Após a aplicação de medidas corretivas no processo de mistura, como a troca dos misturadores automatizados pelo processo de diluição geométrica na produção de cápsulas de baixa dosagem, o DRP diminuiu de 8,02% para 2,94%, estando assim dentro dos critérios de aceitação da Farmacopeia Brasileira. Esses resultados ressaltam a importância de validar o processo, diminuindo assim a variabilidade em cada lote fabricado.

Um fato muito importante também pode ser observado com este estudo, pois a maioria das farmácias que obtiveram um resultado negativo em sua primeira análise evoluíram para um resultado positivo na análise posterior. Isso pode estar ligado ao impacto que este resultado negativo teve sobre as pessoas responsáveis pela manipulação, já que esse resultado estaria apontando para um erro cometido pelo manipulador ou pela metodologia de manipulação aplicada ao processo de produção de cápsulas. Assim, tomar o conhecimento de uma não conformidade permite que o estabelecimento possa refletir sobre ela, levantando fatores que influenciam a sua ocorrência e tomando as providências necessárias para sua correção.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Laboratório Controller, que aceitou participar da pesquisa, e ao ProBIC / ProPPEC / UNIVALI pelo apoio financeiro.

## ABSTRACT

*Analysis of profile of content uniformity test results for low dose capsules produced in pharmacies in Santa Catarina*

**The dose accuracy of capsules produced in compounding pharmacies is ensured mainly by testing their uniformity of content (UC). In order to guarantee the quality of such pharmaceuticals in Brazil, entities such as Quality Control Laboratories work together with these pharmacies. The aim of this study was to analyze the profile of results on the UC of capsules, in the reports of analyses performed from January 2008 to February 2010 by a Quality Control Laboratory in Santa Catarina state (Brazil). It was found that an increase occurred in both the number and proportion of pharmacies requesting UC tests of low dose capsules in 2009, relative to 2008. Among the products tested, 78.6% were approved and the largest failure rate was related to drug contents outside the 85-115% limits, of**

**which 83.6% were below the content specified on the label. Among the failures, 59.2% passed in a subsequent test and only 7% maintained the same error. In this study, no correlation was found between disapprovals and dose. These results reflect the compounding pharmacist's concern for product quality.**

*Keywords:* Uniformity of content; Capsules; Compounding Pharmacies.

## REFERÊNCIAS

Alves BA. Avaliação da uniformidade de dose de cápsulas magistrais e comprimidos contendo ácido fólico 5 mg. [Monografia]. Itajaí: Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI; 2004.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 33, de 19 de abril de 2000. *Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias e seus Anexos.* DOU, Brasília, 2000.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 214, de 12 de dezembro de 2006. *Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias.* DOU, 2006.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 67, de 08 de outubro de 2007. *Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.* DOU, 2007.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 87, de 21 de novembro de 2008. *Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias.* DOU, 2008.

Farmacopeia Brasileira. Fascículo 4. 4. ed. São Paulo: Andrei, 1988.

Ferreira AO. Guia prático da farmácia magistral. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2002.

Franzi CL, Dittrich RC, Bresolin, TMB. Análise crítica da uniformidade de conteúdo de captopril 25 mg em cápsulas manipuladas com e sem tamisação. *Bio Farma.* 2008;5: 356-65.

Petry RD, De Souza T P, Da Silva, FA, Heberlé G, Da Silva WB, Fleck JD, Bassani VL, González Ortega G, Petrovick PR, Guterres SS. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. *Cad Farm.* 1998;14(1):13-9.

Pissatto S, Prado JN, Moraes EC, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. *Acta Farm Bonaerense,* 2006;25(4): 550-4.

