Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009;30(3):257-261
ISSN 1808-4532

Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I

Souza, K.J.[1*]; Aléssio, P.V.[1]; Gomes, A.J.P.S.[2]

[1]Discente do Curso de Farmácia, Universidade do Oeste Paulista, UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.
[2]Docente do Curso de Farmácia, Universidade do Oeste Paulista, UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.

Recebido 21/05/2009 / Aceito 08/03/2010

RESUMO

O presente trabalho tem o objetivo de desenvolver um excipiente específico para cápsula de nifedipina preparada magistralmente, o qual permita o cumprimento dos requisitos farmacopéicos e legais, conforme preconiza a RDC nº 87 de 21 de novembro de 2008. Para isso, foram propostas 6 formulações contendo 10mg de nifedipina, sendo, quatro destas, denominadas A, B, C e D, baseadas na composição de um medicamento industrializado, enquanto as formulações, E e F baseadas em sugestões opcionais de excipientes em função do Sistema de Classificação Biofarmacêutico. Em seguida, estas foram submetidas aos testes de uniformidade de conteúdo e de dissolução utilizando absorção por espectrofotometria na região da ultravioleta (λ = 236nm) para obtenção dos resultados. As amostras (n = 3) se comportaram de forma adequada no teste de uniformidade de conteúdo, entretanto, no teste de dissolução, as formulações não apresentaram uma quantidade satisfatória de ativo dissolvido em 20 min. Pode-se observar uma evolução das formulações quanto à presença de Tween 80 na E, e na F. Entretanto, o aumento na concentração deste agente, não ampliou o perfil de dissolução da nifedipina, pois não houve diferença significativa deste parâmetro entre as duas (E e F). Dentre as fórmulas propostas neste trabalho, concluiu-se que não foi possível determinar uma, que fosse adequada para a aprovação do produto, com a liberação de apenas 20 a 40% do ativo, indicando que há necessidade de novos estudos.

Palavras-chave: Nifedipina. Controle de Qualidade. Estudo *In Vitro.*

INTRODUÇÃO

De acordo com Allen et al. (2007), a prática da manipulação se faz crescente, pois alguns indivíduos são alérgicos a excipientes presentes nos produtos comerciais. Além disto, muitas associações medicamentosas não são produzidas em escala industrial, de modo que cabe ao farmacêutico preparar magistralmente este tipo de produto (associando diversas substancias ativas) (Allen Jr, 1997).

Alguns fatores embasam a aceitação do medicamento manipulado, como a assistência domiciliar (formulações individualizadas), manipulação de produtos veterinários, além de custos mais acessíveis a população, permitindo maior adesão dos pacientes aos tratamentos conforme entrevista dada à revista Pharmacia Brasileira pelo Dr. Evandro Tokarski, presidente da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais em 2002 (Brandão, 2002).

Atualmente, o setor magistral é regulamentado de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 87 de 21 de novembro de 2008 (RDC 87), que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias onde no Anexo I, item 7.1.3 (letra d) está especificado que no caso dos insumos farmacêuticos ativos e adjuvantes deve-se consultar a monografia descrita na Farmacopéia Brasileira ou em outros compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA e na ausência de monografia oficial pode ser utilizada como referência a especificação estabelecida pelo fabricante (Brasil, 2008).

Outra inovação da RDC 87 é o monitoramento do processo magistral cito no item 9.2.3 do Anexo I, que traz a necessidade da realização de análises bimestrais, de pelo menos uma fórmula, de teor e uniformidade de conteúdo dos princípios ativos de fórmulas, cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg. Os resultados destas análises bimestrais inevitavelmente mostrarão que há necessidade de se empregar excipientes específicos para compor fórmulas com diferentes fármacos (Brasil, 2008). E, dentre os medicamentos com unidade posológica inferior a 25 mg está a nifedipina (Franz, 2004).

Vários grupos de pesquisa têm investigado diferentes formas de apresentação da nifedipina com a finalidade de oferecer aos clínicos uma opção que permita uma ação farmacológica mais eficiente. (Pabst et al. 1986).

Tendo em vista que o produto industrializado contendo nifedipina é encontrado na forma de cápsulas com preenchimento líquido e que a farmácia magistral oferece este mesmo fármaco em cápsulas com preenchimento sólido, foi avaliado anteriormente, e de forma comparativa o desempenho *in vitro* desses produtos, onde observou-se que as misturas de excipientes, na preparação de

Autor correspondente: Kleber Jordão de Souza - Curso de Farmácia – Universidade do Oeste Paulista, UNOESTE – Rua Pioneiro Jose Lorencete, 457. Jardim Bongiovani - CEP 19050-350 – Presidente Prudente -SP - Brasil – Telefone: (55) 18 3908-1590 - e-mail:klehjs@hotmail.com

cápsulas de nifedipina não está adequada. Pois apesar do ensaio de uniformidade de conteúdo estar em acordância farmacopéica para a nifedipina, a dissolução das amostras não ocorreu em 20 minutos (De Maria & Santinho, 2008). Adicionalmente, sabe-se que a nifedipina degrada quando exposta à luz do dia (USP, 2006). Nos últimos anos, tem sido freqüente encontrar trabalhos sobre a fotodegradação da nifedipina (Ohtubo et al., 1992; Maggi et al., 2003).

Soma-se a isto, a elaboração de um sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) onde os fármacos administrados por via oral são divididos em quatro classes, cujos critérios baseiam-se nas propriedades de solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal, conforme pode ser observado no quadro 1 (Amidon et al., 1995; Lobernberg & Amidon, 2000; Ferreira, 2008).

Quadro 1 - Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Correlação in vivo/ in vitro (IV/IV)
I Anfifílico	Alta	Alta	Haverá correlação IV/IV se a velocidade de dissolução for menor que a velocidade de esvaziamento gástrico; de outro modo não haverá correlação, ou ela será limitada
II Lipofílico	Baixa	Alta	Haverá correlação IV/IV se a velocidade de dissolução *in vitro* for similar à velocidade de dissolução *in vivo*, exceto se a dose for muito alta
III Hidrofílico	Alta	Baixa	Correlação IV/IV da absorção (permeabilidade) com a velocidade de dissolução limitada ou ausente
IV Hidrofóbico	Baixa	Baixa	Correlação limitada ou ausente

Fonte: FERREIRA (2008)

A nifedipina é um fármaco de classe II e, portanto, tem na dissolução um fator limitante da absorção. Ferreira (2008) propõe que, para fármacos de baixa solubilidade, deve-se optar por excipientes que auxiliem na dissolução, como a lactose ou outro excipiente solúvel, e a utilização de agentes molhantes e desintegrantes.

De acordo com o item 9.2.8 da RDC 87, a farmácia magistral deve estabelecer, registrar e avaliar a efetividade de medidas adotadas, por meio de uma nova análise, em caso de resultado de análise insatisfatório, portanto surge a necessidade de mais estudos em relação à composição, visto que os excipientes que a compõem apresentam características funcionais variáveis, além de faixas de concentrações usuais utilizadas para preenchimento do volume de cápsulas preparadas magistralmente (Brasil, 2008).

Para atender a manipulação magistral da nifedipina visando alcançar o tempo de dissolução semelhante ao da especialidade farmacêutica (20 min), sugere-se a análise de diversas misturas de excipientes, envolvendo suas concentrações usuais, variando-as entre máximo e mínimo (Rowe et al., 2006), e nas composições já praticadas pelas indústrias farmacêuticas que produzem nifedipina, a fim de escolher a melhor mistura, tendo em vista, a falta de dados na literatura padronizando a composição de um excipiente específico.

Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparada magistralmente permitindo sua dissolução conforme recomendação farmacopéica.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Nifedipina (Sigma) como padrão analítico, Nifedipina (Galena) para fórmulas submetidas às análises e três amostras de Nifedipina (Adalat®-Bayer). Metanol (Nuclear). Ácido Clorídrico (Synth). Aparelho de dissolução Nova Ética modelo 299. Espectrofotômetro Quimis UV-VIS modelo 108 U 2 M. pHmetro Analion e aparelho para determinação de ponto de fusão Quimis.

Das formulações propostas, a "A", "B", "C" e "D", foram baseadas na formula do medicamento de referência da Neo Química, enquanto as fórmulas "E" e "F" foram baseadas em sugestões opcionais de excipientes em função do SCB (Ferreira, 2008).

Análise das matérias-primas

Todas as matérias-primas utilizadas no presente trabalho foram submetidas a testes de identidade e integridade química, como a averiguação do ponto de fusão ou do valor do pH de soluções descritas nas monografias específicas.

Formulações

Para encapsulação usaram-se cápsulas de tamanho nº4, cuja capacidade é de 0,21 mL. Equiparando este valor a 100%, foi calculado para cada substância, o volume ocupado por esta, dentro da cápsula, de acordo com sua respectiva porcentagem estipulada para cada fórmula.

Em seguida, o valor encontrado (em mL) foi multiplicado pela sua respectiva densidade aparente, onde encontrou-se seu peso em gramas. Subseqüentemente, multiplicou-se por 1000, obtendo-se o resultado em mg para cada substância por cápsula, tendo como exemplo a Croscarmelose sódica a 10% conforme mostra a Figura 1.

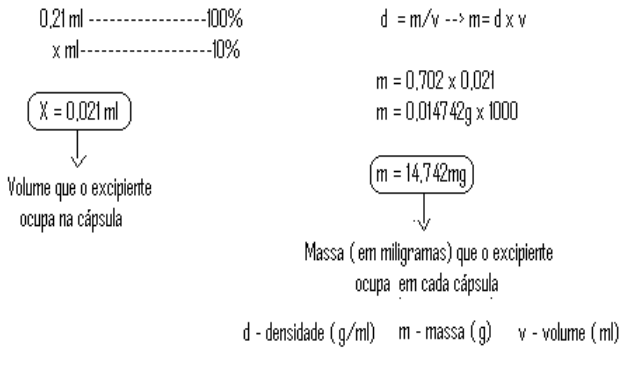

Figura 1 – Esquema de composição das fórmulas propostas

A composição das formulações A, B, C, D, E e F, submetidas ao teste de uniformidade de conteúdo (UC) e de dissolução se encontram no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2 – Composição das formulações A - F

	A	B	C	D	E	F
Nifedipina	8%	8%	8%	8%	8%	8%
Glicolato de amido sódico	2%	8%	4%	8%	4%	4%
Estearato de Magnésio	0,25%	5%	0,5%	0,25%		
Croscarmelose sódica	10%	25%	17%	25%		
Celulose Microcristalina	5%	15%	10%	15%	9,8%	10%
Amido de milho	3%	15%	10%	15%		
Aerosil	1%	2%	1,5%	1,5%	0,2%	2%
Lactose	70,75%	22%	49%	27,25%	75%	66%
Tween 80					3%	10%

Análise das cápsulas de nifedipina

Foram desenvolvidas seis formulações em triplicata compostas por 10 mg de nifedipina e diversas misturas de excipientes em concentrações usuais. As amostras foram submetidas ao teste de uniformidade de conteúdo e ao teste de dissolução em triplicata, de acordo com a Farmacopéia brasileira (1996), como segue:

Teste de uniformidade de conteúdo

Inicialmente, foi confeccionado uma curva padrão de nifedipina em metanol a partir de uma solução mãe contendo 1 mg/mL, nas seguintes concentrações: 4, 8, 10, 12 e 16 µg/mL.

As amostras preparadas magistralmente foram abertas num béquer e as duas partes enxaguadas com metanol, reunindo-se os produtos deste enxágüe num balão volumétrico de 100 mL envolvido com papel alumínio, onde o volume foi completado com metanol. Em seguida, foi transferida uma alíquota de 1 mL para um balão volumétrico de 10 mL envolvido com papel alumínio, onde o volume foi completado com metanol. As absorvâncias foram mensuradas no comprimento de onda de 236 nm, usando metanol como branco.

Teste de Dissolução

Inicialmente, confeccionou-se uma curva padrão de nifedipina em HCl 0,1 N a partir de uma solução mãe contendo 1 mg/mL, nas seguintes concentrações: 2, 4, 10, 12 e 16 µg/mL.

Conforme recomendação da Farmacopéia brasileira (1996), as cubas foram preenchidas com 900 mL de suco gástrico simulado sem pepsina (HCl 0,1 N), usando o aparato nº 2 (cesta), sob temperatura de 37°C e 50 rpm durante 20 minutos.

Ao final do teste, foram coletadas alíquotas de 5 mL e as absorvâncias foram mensuradas no comprimentos de onda de 236nm, usando HCl 0,1 N como branco.

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão (± DP), e submetidos à análise de variância (One-way ANOVA) e posteriormente a um teste de comparações múltiplas denominado Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Análise das matérias-primas

O resultado das análises de matérias primas utilizadas neste trabalho, após passar pelos processos de identidade e integridade química, mostrou que todas estavam em conformidade com as especificações da literatura.

Teste de Uniformidade de Conteúdo

Através dos valores de absorvância, obtidos no comprimento de 236nm para o teste de uniformidade de conteúdo, obteve-se a equação de reta: $y = 0,0302x + 0,1101$; utilizada para os cálculos com os dados obtidos com as amostras, chegando aos valores absolutos de Uniformidade de conteúdo das fórmulas A – F e do medicamento de referência conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1 – Valores referentes aos testes de Uniformidade de Conteúdo das fórmulas de A – F e do Produto de Referência (± desvio padrão).

Amostras	Teor de Nifedipina (mg) ± DP
A	12,73 ± 0,76
B	10,76 ± 0,50
C	11,35 ± 0,52
D	10,58 ± 0,10
E	10,85 ± 0,59
F	15,61 ± 0,53
PR	10,38 ± 0,69

Teste de Dissolução

A partir dos valores de absorbância, obtidos no comprimento de 236nm para o teste de dissolução, obteve-se a equação de reta: $y = 0,0565x + 0,012$; com a qual foi possível compilar os dados obtidos através das absorbâncias da cápsula de nifedipina industrializada (produto de referência) e das demais formulações propostas após 20 minutos podendo assim relaciona-las de acordo com o perfil de dissolução apresentado como pode ser observado na Figura 2.

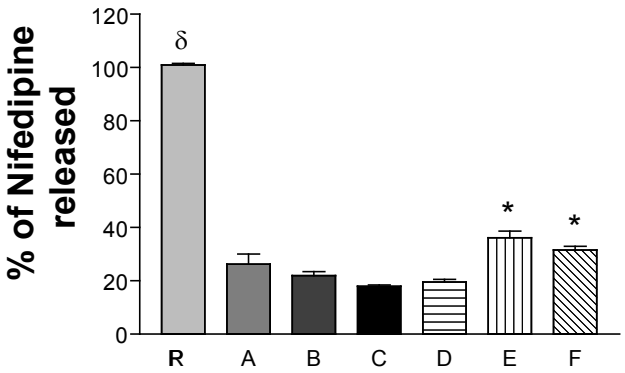

Figura 2 - Comparação do perfil de dissolução da cápsula de nifedipina industrializada (produto de referência - RP) em relação as demais formulações propostas (A – F) após 20 minutos.
δ: Diferença significativa em relação às demais preparações.
* Diferença significativa em relação as preparações B – D.

DISCUSSÃO

Aman & Thoma (2002) avaliaram a influência dos excipientes utilizados no processo de manipulação sobre a fotoestabilidade de comprimidos, e observaram que 10mg de nifedipina exposta 12 horas à irradiação, sofreu cerca de 40% de degradação.

Em todo o processo de manipulação houve o cuidado para proteger a nifedipina da fotodegradação (Aman & Thoma, 2002; Bayomi et al., 2002) de maneira que o trabalho procedeu em ambiente escuro, com pouca ou nenhuma luminosidade solar e a encapsulação feita com cápsulas escuras e vidraria encapada com papel alumínio.

O presente trabalho apresentou no teste de Uniformidade de Conteúdo (UC), um enquadramento, para as fórmulas B, C, D e E, quanto aos requisitos exigidos pela Farmacopéia Brasileira (1996), a qual determina que as fórmulas devem apresentar resultados entre 90 - 110% com relação ao valor declarado em mg. As formulações A e F não atenderam a tal requisito, apresentando conteúdo maior que 110%, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Adicionalmente, é válido comentar que Caiaffa et al. (2002) realizaram um estudo de cápsulas de amoxicilina, analisando comparativamente produtos industrializados e magistrais enfocando principalmente a cinética de dissolução e não observaram diferença significativa quanto à eficiência de dissolução entre as cápsulas industrializadas e manipuladas. Isto pode ser explicado devido ao fato da amoxicilina se encontrar classificada como um fármaco da classe III de acordo com o SCB (quadro 1) apresentando alta solubilidade, o que facilita a seleção de excipientes para a preparação de tais cápsulas, sendo que neste caso os excipientes não interferem no tempo de dissolução (Amidon et al., 1995; Lobernberg & Amidon, 2000; Ferreira, 2008).

Em contrapartida, o teste de dissolução então realizado mostrou que a escolha dos excipientes tem papel decisivo no perfil de dissolução da nifedipina, pois de acordo a Figura 2 pode-se observar que as fórmulas propostas não alcançaram resultado satisfatório.

Ainda de acordo com a Figura 2, as fórmulas B, C e D não apresentaram diferença significativa quanto aos perfis de liberação, enquanto a fórmula E apresentou um percentual de nifedipina dissolvida significativamente superior em relação às fórmulas B, C e D. Isto pode ser atribuído à presença de Tween 80, que por ser um agente molhante, aumenta a velocidade de umidificação da formulação, permitindo que a nifedipina encapsulada sofra dissolução significativamente maior em comparação com as demais formulações (Rowe et al., 2006). Entretanto, o aumento na concentração de Tween 80 (fórmula F) não ampliou o perfil de dissolução da nifedipina, pois não houve diferença significativa deste parâmetro entre as fórmulas E e F. Além disto, pode-se observar maior dificuldade no processo de encapsulação, pois o Tween 80 sendo líquido tornou a mistura a ser encapsulada mais úmida atrapalhando o seu escoamento e a sua distribuição no interior das cápsulas, isto pode ser confirmado pelo resultado da uniformidade de conteúdo da fórmula F apresentado na Tabela 1.

Isto pode ser atribuído ao fato do medicamento de referência se apresentar na forma líquida (Adalat®-Bayer), portanto sem limitações com relação a dissolução da nifedipina, enquanto as formulações propostas, passíveis de preparação magistral, estão na forma sólida, devendo sofrer dissolução em 20 minutos a fim de atender os requisitos farmacopéicos e, subsequentemente, a RDC 87, contribuindo com o monitoramento do processo magistral pois envolvem princípios ativos de fórmulas, cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg, como é o caso da nifedipina.

De Maria & Santinho (2008) constataram que apesar das cápsulas manipuladas apresentarem teor de nifedipina semelhantes aqueles do medicamento de referência, não apresentaram o mesmo comportamento *in vitro* no teste de dissolução, indicando que a preparação magistral de cápsulas de nifedipina em Presidente Prudente-SP não atendeu um dos requisitos farmacopéicos, sugerindo que a administração destes produtos corresponderia à ingestão oral de aproximadamente 4 – 5 mg de nifedipina, dosagem inadequada para ser utilizada como anti-hipertensivo antecessor da elevação da pressão arterial.

No presente trabalho, pode-se observar a dificuldade para encontrar um excipiente adequado para a nifedipina, pois mesmo após testar 6 composições diferentes não foi possível obter 80% da quantidade declarada dissolvida em 20 minutos (Farmacopéia Brasileira, 1996), ratificando os comentários de De Maria & Santinho (2008) sobre a importância do conhecimento da substancia ativa, da escolha do excipiente, da rotina do processo de manipulação e do treinamento de pessoal qualificado para que o produto manipulado ofereça desempenho terapêutico semelhante ao de um medicamento de referência.

Em conclusão, do ponto de vista da equivalência farmacêutica, as cápsulas de nifedipina não atenderam ao propósito de sua utilização (antecessoras da elevação da pressão arterial), haja visto que a quantidade de princípio-ativo disponível foi cerca de 20 a 40% das 10mg propostas para as formulações, o que significa aproximadamente 2 a 4mg. Do ponto de vista farmacotécnico pode-se observar que o agente molhante promoveu um aumento da velocidade de desintegração nas formas farmacêuticas sólidas que se embeberam mais facilmente em meio aquoso (Prista et al., 2008) e, desta forma, desempenhou papel fundamental no perfil de dissolução da nifedipina, embora não tenha sido empregada uma concentração adequada para aprovação do produto, indicando que há necessidade de novos estudos.

ABSTRACT

Development of specific excipient for compounded nifedipine capsules. Part I

The objective of this study was to develop a specific excipient for extemporaneously compounded nifedipine capsules, which would comply with the specifications of the pharmacopoeia and the legal requisites, set out in Brazilian Health Regulation RDC 87 of November 21, 2008. To this end, 6 formulations for capsules containing 10mg of nifedipine were proposed, the first four (A, B, C and D) being based on the composition of a manufactured medicine, while formulations E and F were based on an alternative excipient, suggested in accordance with the Biopharmaceutical Classification System. After preparation, the formulated capsules were subjected

to content uniformity and dissolution tests, using UV absorption spectrophotometry (λ = 236nm) to assay the drug. The samples (n = 3) were found to have adequate content uniformity; however, in the dissolution test, the formulations did not show a satisfactory quantity of dissolved drug in 20 minutes. The formulations E and F were designed with differing amounts of Tween 80. However, increasing the concentration did not improve the dissolution profile of the nifedipine, as there was no significant difference in this parameter between E and F. It was concluded that none of the formulations proposed in this paper could be indicated as suitable for product approval, given that only 20 to 40% of the active component was released, indicating that there is a need for further studies.
Keywords: Nifedipine. Quality control. *In vitro* study.

REFERÊNCIAS

Adalat®: cápsulas. Responsável técnico Bráulio Lordêllo. São Paulo: Bayer SA; 2008. Bula de remédio.

Allen Jr LV. The decision to compound. Int J Pharm Compound. 1997; 1(2):71-4.

Allen JR. LV, Popovich NG, Ansel HC. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Aman W, Thoma K. The influence of formulation and manufacturing process on the photostability of tablets. Int J Pharm. 2002; 243:33–41.

Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vitro* bioavailability. Pharm Res. 1995; 12(3):413-20.

Bayomi MA, Abanumay KA, Al-Angary AA. Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state. Int J Pham. 2002; 243:1-2.

Brandão A. Farmácia magistral: tanta credibilidade, tanto crescimento. Qual o segredo? Pharm Bras. 2002; 3(32):5-9.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 87 de 21 de novembro de 2008. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano. Diário Oficial da União, 24 nov 2008. p. 58-9.

Caiaffa MC, Oliveira DL, Pinheiro VA, Guerra MO, Pinho JJRG. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. Rev. Lecta 2002; 20(1):77-90.

De Maria EK, Santinho AJP. Nifedipina manipulada ou especialidade farmacêutica? Estudo *in vitro*. Rev Elet Farm. 2008; 5(2):31-6.

Farmacopéia Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

Ferreira AO. Guia prático da farmácia magistral. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. 410p.

Franz DN. Medicamentos cardiovasculares. In: Gennaro AR. Remington: A ciência e a prática da farmácia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.1324-48.

Lobernberg RL, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standarts. Eur J Pharm Biopharm. 2000; 50:3-12.

Maggi L, Machiste EO, Fasani E, Albini A, Segale L, Conte U. Photostability of extended-release matrix formulations. Eur J Pharm Biopharm. 2003; 55(1):99-105.

Ohtubo T, Noro H, Suawara K. High-performance liquid chromatographic determination of nifedipina and a trace photodegradation product in hospital prescriptions. J Biomed Anal. 1992;10(1):67-70.

Pabst G, Lutz D, Molz KH, Dahmen W, Jaeger H. Pharmacokinetics and bioavailability of three different galenic nifedipine preparations. Arzneimittelforschung. 1986; 36(2): 256-60.

Prista LVN, Alves AC, Morgado RMR, Lobo SS. Tecnologia farmacêutica. 7.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2008. v.1.

Rowe RC, Sheskey PJ, Owen, SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th. ed. Greyslake, IL : Pharmaceutical Press; 2006. 850p.

The United States Pharmacopeia. 29th.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2006.