
Estabilidade de medicamentos Stability of medicines

BRUNA JULIANA WANCZINSKI(UNINGÁ)¹
DAYENI SISTI SANCHES²
THAIS GRANDIS WOLF²

RESUMO: O Brasil apresenta contrastes térmicos acentuados em relação a outros países. Por isso, o comportamento na estabilidade dos fármacos deve ser estudado com critério para garantir e/ou manter a segurança do paciente e a eficácia terapêutica. O termo estabilidade significa a extensão de tempo na qual o produto mantém, dentro de limites especificados, através do período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades que possuía no momento da sua fabricação. Dentre os principais fatores que alteram a estabilidade de um medicamento temos a temperatura, a luz, a exposição ao ar atmosférico, à umidade, o tipo de recipiente utilizado, o pH do produto, os adjuvantes farmacotécnicos utilizados, entre outros. As instabilidades dos medicamentos podem provocar uma diminuição do teor da substância ativa, instabilização física da forma farmacêutica e formação de produtos tóxicos, sendo que estas alterações podem ser mais rápidas ou lentas como também visíveis ou invisíveis do ponto de vista macroscópico e podem comprometer o tratamento farmacológico e a saúde do paciente.

Palavras-chave: Estabilidade. Medicamentos. Eficácia terapêutica.

ABSTRACT: Brazil presents accented thermal contrasts in relation to other countries; therefore, the behavior in the stability of the drugs must be studied with criterion to guarantee and/or to keep the security of the patient and the therapeutical effectiveness. The term stability means the extension of time in which the product keeps of limits inside specified, through the period of storage and use, the same properties that had at the

¹Professora Mestre Faculdade Ingá – UNINGÁ – Rua Hélio Taneta, 66 – 87.050-030 – Maringá-PR – (44) 3029-4184 – 9922-1901 brunajw@gmail.com

²Farmacêuticas graduadas pela Faculdade Ingá – UNINGÁ

moment of its manufacture. Amongst the main factors that they modify the stability of medicine we have the temperature, the light, the atmospheric weathering, the humidity, the type of used container, pH of the product, the excipients, among others. The instabilities of medicines can lead a reduction of the potency of the active substance, physical instabilization of the pharmaceutical form and formation of toxic products, being that these alterations can be faster or slower, visible or invisible of the macroscopic point of view which intervenes with the pharmacological treatment and health of the patient.

Key words: Stability. Medicines. Therapeutic efficacy.

INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta contrastes térmicos acentuados em relação a outros países, por isso, o comportamento na estabilidade dos fármacos deve ser estudado com critério para garantir e/ou manter a segurança do paciente e a eficácia terapêutica. As alterações dos medicamentos podem ser decorrentes de causas externas e internas (GIL et al. 2005). Ao primeiro grupo pertencem as provocadas por influência do meio ambiente sobre o medicamento tais como: ação da temperatura, luz, umidade e ar. As causas internas são representadas pela incompatibilidade entre fármacos e/ou adjuvantes farmacotécnicos, as quais são aceleradas pelo pH do meio, qualidade dos recipientes e presença de impurezas entre outros fatores relevantes na estabilidade do medicamento (HACKMANN, 1989; OLIVEIRA; SCARPA, 1999; NUNES et al. 1999). O presente trabalho tem como objetivo descrever os fatores que alteram a estabilidade dos medicamentos como também as possíveis maneiras de se minimizar a influência de determinados agentes de natureza física ou química, os quais interferem no prazo de validade do produto e consequentemente no tratamento farmacológico do paciente.

REVISÃO DA LITERATURA

Os medicamentos comercializados até o início do século XX eram preparados nas farmácias, de acordo com a prescrição médica, no momento da solicitação e logo em seguida eram utilizados pelo paciente. Portanto, entre a preparação e o consumo decorria um espaço de tempo relativamente curto. Em virtude disto, a dispensação dos medicamentos

não implicava no aparecimento de problemas referentes à estabilidade dos produtos (HACKMANN, 1989).

A partir da Segunda Guerra Mundial (1939-1945), com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, os fármacos que até aquela época eram quase na sua maioria de origem natural passaram a ser isolados, modificados quimicamente ou sintetizados. Além disso, novas formas farmacêuticas foram introduzidas na terapêutica. Essa troca de escala de trabalho submete as substâncias de um medicamento a condições drásticas, além de prolongar o tempo de exposição dos fatores ambientais, o que promove maiores riscos de interações físicas, químicas e microbiológicas que podem comprometer a integridade do produto final, haja vista que esses medicamentos são transportados a grandes distâncias, conservados por longo tempo e enfrentam condições climáticas variadas que podem acelerar o processo de deterioração (HACKMANN, 1989).

A previsão da estabilidade de uma preparação farmacêutica e a necessidade de conhecer seu comportamento nas condições normais de armazenamento constitui hoje a preocupação fundamental da tecnologia farmacêutica, pois só assim consegue-se avaliar corretamente sua vida útil, fixando um prazo de validade capaz de garantir uma futura utilização clínica em condições ótimas (HACKMANN, 1989; ANSEL et al. 2000).

Entende-se por estabilidade a extensão de tempo na qual o produto mantém, dentro de limites especificados, através do período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades que possuía no momento da sua fabricação (USP 29, 2006; THOMPSON, 2006).

O prazo de validade de um produto indica o período para o qual um mínimo de 90% do valor de teor da substância ativa permanece intacto e disponível para cumprir sua ação terapêutica (FERREIRA, 2002).

A monitorização da estabilidade de medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante seu tempo de validade (CARVALHO, 2005).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) da Food and Drug Administration (FDA) apresentam diretrizes simples para a estabilidade de todos os fármacos e alertam para a necessidade da existência dos prazos de validade de medicamentos. Nenhum produto, num recipiente fechado é estável indefinidamente, uma vez que o produto de degradação do fármaco é responsável pela determinação das características de estabilidade para cada produto (LACHMAN, 2001).

Atualmente, sabe-se que as instabilidades dos medicamentos podem provocar uma diminuição do teor da substância ativa, a qual pode ser causada por variações nas condições de estocagem ou pela interação da substância ativa com outros componentes da fórmula farmacêutica, também podem provocar instabilização física da forma farmacêutica, cuja importância reside na escolha de adjuvantes farmacotécnicos capazes de minimizar os problemas de estabilidade do medicamento (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

Geralmente, estas alterações podem ser detectadas por uma mudança na aparência física, na cor, no odor, no gosto ou na textura, enquanto que em outros casos, podem ocorrer alterações químicas que não são evidentes e que só podem ser verificadas por análise química. Os dados científicos que fazem parte do estudo da estabilidade de uma formulação levam à previsão do prazo de validade esperado para o produto, e quando necessário à reformulação de sua forma farmacêutica (ANSEL et al. 2000).

Os estudos de estabilidade devem abranger de forma detalhada os motivos que podem levar à alteração da estabilidade tanto dos fármacos contidos na fórmula farmacêutica, como também da forma farmacêutica como um todo incluindo todos adjuvantes farmacotécnicos nela presentes (OLIVEIRA, 2001).

A avaliação da estabilidade em produtos farmacêuticos é separada em estudos de estabilidade física, química, físico-química, microbiológica e terapêutica. A estabilidade física de uma formulação é importante para o profissional e o paciente. As alterações como descoloração ou escurecimento deve ser motivo de desconfiança. A uniformidade de dose da substância ativa deve ser assegurada com o tempo, pois alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagens múltiplas. O fármaco deve ter eficiência durante o tempo de validade esperado da preparação (CARVALHO, 2005).

Existem várias reações químicas que podem resultar na degradação de princípios ativos e excipientes. Qualquer alteração na estrutura do princípio ativo pode reduzir a atividade farmacêutica e levar a efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos. Um exemplo é a formação do furfural, um produto com baixa dose letal (D_L 50) a partir da degradação do ácido ascórbico. A degradação química de excipientes pode acarretar problemas de estabilidade física ou microbiológica. A hidrólise do éster de sorbitol (utilizado como umectante em preparações farmacêuticas) pode resultar em perda

suficiente na habilidade de produzir um filme interfacial, levando a coalescência das gotículas da fase interna e instabilidade da emulsão (CARVALHO, 2005; OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

A estabilidade química é importante para selecionar as condições de armazenagem (temperatura, luz, umidade), escolha do recipiente adequado (vidro, plástico claro, âmbar ou opaco, tipo de tampa) e para prever as interações ao misturar fármacos e excipientes (ANSEL et al. 2000).

As alterações químicas podem ser rápidas ou lentas, podendo refletir ou não nas características organolépticas. Estas alterações podem levar à perda parcial ou total da atividade ou a formação de produtos cuja toxicidade é elevada (HACKMANM, 1989).

É de responsabilidade do farmacêutico assegurar que o medicamento fornecido ao paciente apresenta os critérios aceitáveis de estabilidade. Para isto, o farmacêutico deve estar consciente destes quando manipular e armazenar medicamentos (THOMPSON, 2006).

De acordo com Gil et al. (2005), os fatores que podem alterar a estabilidade de medicamentos e cosméticos podem ser divididos em duas classes: Intrínsecos e Extrínsecos.

Os fatores intrínsecos são de responsabilidade do fabricante e estão relacionados à qualidade da matéria-prima, do processo produtivo, do material de embalagem e da formulação (componentes) propriamente dito.

As condições externas envolvidas na deterioração de fármacos e medicamentos são tidas como fatores extrínsecos ou ambientais (NUNES et al. 1999).

Entre os principais fatores extrínsecos de natureza física temos a temperatura, luz, exposição ao ar atmosférico e umidade (HACKMANN, 1989; OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

A estabilidade física se expressa pela integridade da formulação farmacêutica. Amolecimento de cápsulas gelatinosas, esfarelamento de comprimidos, formação de *caking* (formação de sedimento compacto e endurecido) nas suspensões, e coalescência nas emulsões (junção de glóbulos da fase interna com conseqüente separação de fases) são exemplos de perda da estabilidade física de um medicamento e/ou cosmético. A perda da integridade lesa as características biofarmacêuticas levando a um inevitável comprometimento de eventos, como a liberação e a absorção do princípio ativo (NUNES et al. 1999).

O aumento da temperatura tem influência direta na estabilidade química e físico-química de muitas formas farmacêuticas. Em relação à estabilidade química, é um dos fatores determinantes da velocidade de decomposição de vários grupos de fármacos. Verifica-se que a cada aumento de 10 °C na temperatura, a constante de velocidade de decomposição dobra. Embora essa indicação possa servir como uma estimativa razoável para algumas preparações, não é aplicável a generalidade dos casos (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

Um exemplo de alteração provocada pela temperatura são as soluções injetáveis de penicilina G, pois conservadas a 18°C não perdem nenhuma atividade em 4 semanas, enquanto que a 4°C perdem 16% de sua atividade e em 7 dias, neste mesmo período a 24°C perdem 78% de sua atividade. Isto demonstra a influência da temperatura na decomposição dos fármacos e conseqüentemente na perda parcial ou total da atividade farmacológica deste antibiótico (HACKMANN, 1989).

É importante ressaltar que para os medicamentos que podem ser armazenados a temperatura ambiente (30°C) o tempo total de estocagem deve corresponder ao prazo de validade do mesmo. Entretanto, durante o transporte, o medicamento não deve ficar exposto à luz solar direta, nem submetido a altas temperaturas, pois essas variações não foram consideradas no cálculo do prazo de validade do produto (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

Os problemas com a conservação de medicamentos no Brasil ocorrem principalmente no transporte, nas farmácias, drogarias e nas mãos dos pacientes. A falta de conservação desestabiliza o medicamento, podendo transformá-lo em uma bomba letal (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

O resfriamento (8,5 – 10°C) pode, em alguns casos, funcionar como meio protetor, principalmente para soros e vacinas, por isto estes produtos devem ser armazenados e transportados de forma correta. Mas em outros casos, podem causar alterações como precipitações ou recristalizações, principalmente em óleos, tais como óleo de fígado de bacalhau, óleo de rosas, entre outros comumente utilizados em preparações farmacêuticas e cosméticas (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

A decomposição de fármacos, como resultado da absorção de energia da radiação luminosa, está recebendo cada vez mais atenção devido à estrutura química complexa de muitos fármacos (LACHMAN, 2001).

Entre os compostos passíveis de sofrerem fotodecomposição temos os neurolépticos fenotiazínicos, a hidrocortisona, a prednisolona, a riboflavina, o ácido ascórbico, o ácido fólico, a hidroquinona, entre outros (GIL et al. 2005).

Os métodos de proteção contra as alterações provocadas pela luz estão diretamente relacionados com a escolha correta do recipiente final do medicamento. O recipiente deve proporcionar necessária proteção contra a luz ou ser resistente à luz. As necessidades com relação à transmissão de luz, sejam para proteção ou resistência, ou é propriedade do próprio material constituinte do recipiente ou propriedade derivada da aplicação de algum material revestidor sobre ele. Recipientes transparentes, coloridos ou translúcidos podem tornar-se resistentes à luz por meio de um revestimento opaco que os coloque dentro dos limites das exigências de transmissão de luz (ANSEL et al. 2000; OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

A hidroquinona reagindo com a luz sofre oxidação, formando um produto de degradação que não possui ativo despigmentante, sendo necessário utilizar frasco opaco e armazenar em local protegido de luz e calor.

O ar atmosférico é um dos importantes fatores de alteração de medicamentos. Alguns de seus componentes são quimicamente inertes, outros interferem isoladamente ou associados (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

A umidade do ar atmosférico causa alterações por hidrólise e o oxigênio pode induzir à degradação por oxidação (FERREIRA, 2002).

No caso de soluções, grande influência é exercida pela concentração de oxigênio na água empregada na preparação do medicamento (HACKMANN, 1989).

Uma das estratégias para proporcionar a estabilização de fármacos contra oxidação pode envolver desde o acondicionamento em ambientes anaeróbios até uso de antioxidantes, quelantes e procedimentos como remoção de metais e estocagem em ambientes escuros (GIL et al. 2005).

Segundo Hackmann (1989), a umidade influencia bastante na estabilidade de um fármaco. Alguns produtos absorvem do ar atmosférico quantidades de água suficiente para dissolverem-se completamente.

A presença de água favorece as reações de hidrólise e degradação da droga ou do produto farmacêutico, considerando-se que a umidade relativa do ar em nosso país é por volta de 60 – 80% (FERREIRA, 2002).

Este percentual de umidade é considerado elevado, o que propicia as reações de hidrólise.

A instabilidade da substância ativa pode ser minimizada pelo controle da umidade relativa no ambiente de manipulação e da utilização de dessecantes na embalagem de formulações sólidas. Em formulações líquidas, os efeitos deletérios de água podem ser reduzidos, substituindo-a total ou parcialmente por veículos não aquosos compatíveis, como por exemplo, glicerina, álcool ou propilenoglicol (ANSEL et al. 2000; FERREIRA, 2002).

A hidrólise pode ocorrer por catálise ácida ou básica, assim, em geral, o pH neutro propicia maior estabilidade (GIL et al. 2005).

O efeito de agentes químicos pode ser de natureza externa à formulação, tais como contaminantes originados do recipiente que contém o medicamento ou de natureza interna, dependendo dos constituintes da fórmula farmacêutica (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

O pH é um dos fatores de maior importância na determinação da estabilidade de um produto farmacêutico. A degradação de várias drogas, principalmente por hidrólise, está relacionada diretamente às concentrações de íons hidroxila e íons hidrogênio. De modo geral, as reações de hidrólise são favorecidas pelo pH de neutro a alcalino; portanto, um ajuste do pH para a faixa ácida (por exemplo: entre 5 e 6) aumenta a estabilidade da preparação (FERREIRA, 2002).

Infelizmente, nem sempre isso é viável, sobretudo por razões de ordem fisiológica. Isto é observado principalmente em formas farmacêuticas estéreis, como colírios e soluções injetáveis os quais devem apresentar um pH o mais próximo da neutralidade, para evitar danos ao tecido (PRISTA et al. 1996).

Cada fármaco, dependendo de suas propriedades físico-químicas, possui uma região de pH de máxima estabilidade, onde a velocidade de decomposição é mínima (OLIVEIRA; SCARPA, 1999; ANSEL et al. 2000).

A cefotaximina, antibiótico cefalosporínico, pode se decompor por hidrólise do anel β -lactâmico formando um derivado inativo do ponto de vista antimicrobiano, ou por hidrólise do acetato da cadeia lateral, gerando um produto com menos atividade antimicrobiana, já que o anel β -lactâmico permanece intacto (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

Entretanto, alguns problemas podem aparecer quando a região do pH de máxima estabilidade não se ajusta à solubilização do fármaco ou está numa faixa que não é compatível com o pH dos tecidos orgânicos.

Nestes casos, será necessário decidir entre o comprometimento parcial da estabilidade em favor do conforto do paciente ou o sacrifício parcial do conforto do paciente em favor da estabilidade da fórmula (OLIVEIRA; SCARPA, 1999; ANSEL et al. 2000).

As incompatibilidades têm um significado muito especial em farmacotécnica. As incompatibilidades podem prejudicar a atividade ou impedir a dosificação exata do medicamento, influenciando no aspecto da formulação, tornando-a inaceitável, até mesmo do ponto de vista estético (FERREIRA, 2002; THOMPSON, 2006).

Quando se pensa em incompatibilidades em farmácia deve-se pensar no sentido amplo da formulação. As incompatibilidades podem desenvolver-se entre as substâncias ativas, entre as substâncias coadjuvantes (excipientes) da formulação, entre as substâncias ativas e as coadjuvantes ou entre uma ou outra e o material de embalagem ou impurezas, e podem levar a perda total ou parcial da atividade farmacológica ou formação de produto tóxico. A lactose (excipiente) reage com anfetaminas, resultando em oxidação do princípio ativo e perda do efeito farmacológico (FERREIRA, 2002).

Os solventes são necessários para a solubilização de substâncias. Entretanto, eles podem acelerar ou retardar as reações de decomposição (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

Os solventes não aquosos podem apresentar um efeito catalisador sobre as reações de oxidação usadas em combinação com a água ou sozinhas. Os aldeídos, os éteres e as cetonas podem influenciar significativamente as reações em que haja produção de radicais livres. (LACHMAN, 2001).

Os antioxidantes são incluídos nas formulações, como sistemas redox, que possuam um potencial oxidativo mais elevado do que o fármaco que vão proteger ou como inibidores da cadeia de radicais que induzem a decomposição (ANSEL et al. 2000).

Os antioxidantes hidrossolúveis exercem a sua ação por se oxidarem antes do fármaco, enquanto que, os antioxidantes solúveis em óleo servem como receptores de radicais livres inibindo o processo em cadeia de radicais livres (LACHMAN, 2001).

A eficácia destes antioxidantes pode depender da concentração usada, quer sejam usados individualmente ou em combinação com outros fatores: pH da solução, integridade ou reatividade da embalagem.

Os agentes quelantes são compostos orgânicos que podem formar complexos com íons metálicos e, dessa forma, inibir a capacidade

catalítica dos íons metálicos nos processos de oxidação (THOMPSON, 2006).

Além da estabilidade das preparações contra a degradação química e física, ocasionada pela mudança das condições ambientais no interior de uma formulação, certas preparações líquidas e semi-sólidas precisam ser preservadas contra a contaminação microbiana (ANSEL et al. 2000; THOMPSON, 2006).

Os agentes biológicos podem ser insetos, bactérias, algas, cogumelos que se desenvolvem nos medicamentos, enzimas hidratantes, oxidantes, etc. (AIACHE, 1998).

As preparações aquosas constituem meios excelentes de crescimento para microorganismos, em especial xaropes, emulsões, suspensões e algumas semi-sólidas, principalmente os cremes (OHARA; et al. 2003).

Certas preparações hidro-alcoólicas e a maioria das alcoólicas podem não exigir a adição de um conservante químico quando o conteúdo alcoólico já é suficiente para evitar o crescimento microbiano (ANSEL et al. 2000; THOMPSON, 2006).

Os fungos constituem os mais sérios problemas de contaminação de medicamentos. Atacam com facilidade preparações líquidas, principalmente soluções e xaropes, e semi-sólidos, incluindo cremes e géis. Estes microorganismos produzem enzimas oxidantes e hidrolíticas, capazes de provocarem modificações nas características físicas, químicas e farmacológicas de medicamentos (OLIVEIRA; SCARPA, 1999).

Nas preparações não estéreis e em algumas preparações estéreis de dosagens múltiplas se faz necessária a inclusão de conservantes.

Estas substâncias são utilizadas principalmente em recipientes de dose múltipla para inibir o crescimento de microorganismos que podem ser introduzidos inadvertidamente durante ou após o processo de manufatura. São exemplos de conservantes o cloreto de benzalcônio, ácido benzóico, metilparabeno, propilparabeno e álcool benzílico.

A escolha do conservante como também sua presença ou ausência na formulação vai depender da forma farmacêutica, da natureza química dos componentes da fórmula e do pH da preparação (PRISTA et al. 1996; ANSEL et al. 2000; THOMPSON, 2006).

A perda da estabilidade microbiológica pode significar tanto a contaminação por microorganismos além dos níveis admitidos para uma determinada forma farmacêutica quanto à perda da atividade biológica de um produto (NUNES et al. 1999).

Todas estas alterações irão refletir na estabilidade terapêutica e/ou toxicológica do produto, comprometendo o tratamento farmacoterápico do paciente.

CONCLUSÃO

O farmacêutico compartilha a responsabilidade com as indústrias farmacêuticas na estabilidade de produtos industrializados e é estimulado a relatar qualquer problema com embalagem e rotulagem ou evidências de instabilidade do produto.

Para garantir a integridade dos medicamentos dispensados nas farmácias, os farmacêuticos devem observar as datas de validade dos produtos fazendo girar os estoques e utilizando primeiramente as matérias-primas mais antigas, armazenar os fármacos e medicamentos nas condições ambientais recomendadas, verificar os produtos quanto ao surgimento de evidências de instabilidades, manipular adequadamente fármacos e medicamentos que requeiram manipulação extemporânea, acondicionar os produtos utilizando recipientes e tampas recomendadas e principalmente orientar os pacientes quanto ao uso e à estocagem adequados. Conforme relatado no trabalho, os fármacos estão susceptíveis a sofrerem alterações originando produtos de degradação sem atividade farmacológica ou com potencial tóxico comprometendo desta maneira a eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS

AIACHE, J. M.; RENOUX, R.; AIACHE, S. **Iniciação do conhecimento do Medicamento**. 2.ed. São Paulo: Andrei, 1998.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.C.; ALLEN, L.J.JR. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

CARVALHO, J. P. Estabilidade de Medicamentos no Âmbito da Farmacovigilância. *Fármacos & Medicamentos*, 2005.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora, 2002.

GIL, E. S. et al. **Controle físico: Químico de Qualidade de Medicamentos**. 1. ed. Campo Grande: Uniderp, 2005.

HACKMANN, E. R. M. **Teste de estabilidade na indústria farmacêutica**. São Paulo: USP, 1989.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1 e 2.

NUNES, J. M. et al. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade: custo. *Caderno Saúde Pública*. v. 15, n. 4, 1999.

OHARA, M. T.; KANEKO, T. M.; PINTO, T.J.A. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

OLIVEIRA, A. G. Estabilidade de Medicamentos. *Pharmacia Brasileira*. p. 4-9, Jan/Fev. 2001.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V. Alteração e conservação de medicamentos. *Infarma*, Brasília, v. 9, n. 115, p. 11-17, 1999.

PRISTA, L. N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. **Técnica farmacêutica e Farmácia Galênica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. v. 1, 2 e 3

THOMPSON, J.E. **A Prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA (USP 29/NF 24). 2006.