

DESINTEGRAÇÃO E DESINTEGRANTES FARMACÊUTICOS

LIMA NETO, S.A. e PETROVICK, P.R. (Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.)

O termo desintegrante é usado para se referir aos adjuvantes primários tecnológicos, adicionados à formulação de formas farmacêuticas sólidas compactadas, como, por exemplo, comprimidos, com o propósito de causar sua desagregação em estruturas particulares menores quando em contato com o meio fisiológico líquido (GUNSEL, 1980).

Basicamente a maior função dos desintegrantes é a de se contrapor ao efeito do aglutinante e às forças físicas empregadas na compactação ou compressão para a produção de alguns tipos de granulados, complexos farmacêuticos para cápsulas de gelatina dura e comprimidos (SING, 1992).

Os desintegrantes tem atraído também a atenção como objeto de grande interesse tanto na biodisponibilidade quanto na biodisponibilidade de fármacos contidos naquelas formas farmacêuticas., sendo considerados como o fator delimitante da dissolução das substâncias ativas, especialmente daquelas de baixo produto de solubilidade em água ou nos fluidos biológicos (CAMELLA *et al.*, 1988). Considerava-se que, para muitas formas farmacêuticas, a dissolução é precedida da desintegração e a biodisponibilidade (BANAKAR, 1992). Em cápsulas de gelatina dura, a liberação da substância ativa pode ser seriamente limitada pela velocidade de desagregação do complexo farmacêutico contido no invólucro. Os desintegrantes tem sido largamente utilizados para aumentar aquela velocidade e, deste modo, contornar o referido problema (FAHRIG, HOFER, 1983).

Em termos de teste de avaliação da qualidade de formas farmacêuticas, segundo a quarta edição da Farmacopéia Brasileira considera-se a desintegração como completa quando nenhum resíduo sólido palpável e não impregnado pelo líquido da unidade em teste, seja comprimido ou cápsula, permaneça na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos de material de revestimento ou de materiais insolúveis do invólucro da cápsula (FARMACOPÉIA, 1988).

Segundo LIEBERMAN *et al.* (1989a) os desintegrantes são classificados em seis categorias básicas (Tab. 1)

O amido é o agente desintegrante mais antigo e é ainda hoje comumente empregado. Supunha-se que a função do amido como desintegrante dependia de seu intumescimento quando molhado. Porém foi demonstrado que o amido não intumescce quando exposto à água na temperatura dos fluidos gástrico. Tem-se sugerido que a ação de desintegração do amido não seja devido ao intumescimento, e sim como o resultado do envolvimento de formação de pontes de hidrogênio intermoleculares durante a compressão e sua liberação na presença de excesso de umidade. Apesar de comprovada sua ação como desintegrante, o amido possui desvantagens quando usado em compressão direta. O nível relativamente alto necessário e a falta de compressibilidade freqüentemente enfraquecem a estrutura do comprimido. Portanto, o desenvolvimento de novos desintegrantes que sejam efetivos em baixos níveis é de grande importância na formulação de compressão direta (VISAVARUNGROJ, REMON, 1990b).

Durante as últimas duas décadas, polímeros que intumescem em meio aquoso tem sido freqüentemente usados na preparação de formas de liberação prolongada. Polímeros intumescíveis, insolúveis em água, são comumente chamados hidrogéis e tipos solúveis em água são denominados de desintegrantes hidrofílicos (SOLTYIS *et al.*, 1990). Nos sistema de liberação controlada por intumescimento, a cedência do soluto é controlada por um ou mais dos seguintes processo: transporte do solvente na matriz polimérica, intumescimento do polímero associado, difusão do soluto através do polímero intumescível ou erosão do polímero intumescível. Quando um polímero entra em contato com água ou outro meio no qual é termodinamicamente compatível o solvente penetra nos espaços livres na superfície entre a cadeia macromolecular. A presença do solvente na rede polimérica organizada causa tensão produzindo um aumento do raio de rotação das cadeias moleculares e, com isto, um acomodamento espacial energeticamente mais favorável. O aumento no raio de rotação das moléculas do polímero é visto macroscopicamente como intumescimento.

TABELA 1- Classificação dos desintegrantes.

CLASSE	EXEMPLOS	NOMES COMERCIAIS*	CONCENTRAÇÕES USUAIS
Amidos	Amido natural	Biscomil	10-20%
	Amido modificado	Sta-Rx 1500	10-20%
	Amido pré-gelatinizado	Amijel, Prejel	5-10%
	Carboximetilamido	Explosol, Explotab,	1-20%
Argilas	Silicato de Mg e Al	Veegum HV	2-10%
Celuloses	Celulose microcristalina	Avicel, Microcel	10-20%
	Carmelose,	Nymcel	3-6%
	Croscarmelose	Ac-Di-Sol, Explocel	1-2%
Alginatos	Ácido algínico		1-5%
	Alginato de sódio		2,5-10%
Gomas	Agar		1-10%
Heterogêneas	Povidona,	Kollidon	2-5%
	Crospovidona	Polyplasdone XL	

Os desintegrantes modernos, classificados como "super desintegrantes", tais como a croscarmelose e a crospovidona, são efetivos em baixas concentrações e têm demonstrado melhorar a biodisponibilidade (GOULD, TAN, 1985; GORDON, CHATTERJEE, 1990, SING, 1992). A carboximetilcelulose sódica, por exemplo, intumescce, em contato com água, próximo de 200 % de seu volume original (RAO, DEVI, 1988; FAROONGSARNG, PECK, 1991;).

A croscarmelose sódica, carboxi-metilcelulose cruzada, é um dos representantes desta categoria. SANGALLI *et al.* (1989) avaliaram seu emprego em comprimidos de nifedipina, usada como modelo de substância ativa de baixa hidrossolubilidade. Concluíram pelo marcante efeito positivo sobre a biodisponibilidade e a biodisponibilidade daquele fármaco. Semelhantes resultados foram obtidos para comprimidos de sulfanilamida (WAN, PRASAD, 1988). Mesmo para substâncias hidrofílicas, como a hidroclorotiazida, foi verificada ação promotora da disponibilidade *in vitro* (biodisponibilidade) (BOTZOLAKIS, AUGSBURGER, 1988). Sua maior eficiência quando adicionada tanto intragranularmente como extragranularmente foi demonstrada por GORDON *et al.* (1990).

A comparação da eficiência desintegrante entre croscarmelose sódica, amido de milho, carboximetilamido cruzado, celulose micro-cristalina e crospovidona demonstrou a superioridade da primeira. A influência de aglutinantes foi menor sobre a croscarmelose do que sobre os demais super-desintegrantes testados (WAN, PRASAD, 1990b). No entanto a recompressão de comprimidos contendo a croscarmelose conduziu às maiores variações da qualidade do produto, sugerindo sua restrição em metodologias de granulação por via seca (GOULD, TAN, 1985). Tais resultados foram, no entanto, contestados em 1987 por GORDON *et al.*, demonstrando que entre os cinco desintegrantes

usados, a croscarmelose foi a que apresentou, na média geral, os melhores resultados.

Mesmo em cápsulas de gelatina dura onde o complexo farmacêutico não sofreu compactação, NAIDOO (1989) comprovou a superioridade deste adjuvante na desintegração desta forma farmacêutica.

Várias pesquisas foram direcionadas no sentido de elucidar o mecanismo de ação e de avaliar comparativamente desintegrantes novos e modificados. As pesquisas iniciais nesta área foram realizadas primariamente com os materiais dos quais era conhecido o intumescimento quando umedecidos em água. A suposição foi que esses agentes poderiam intumescer quando expostos a fluídos gástricos e exerceriam pressão suficiente no comprimido para segmentá-lo. Neste fenômeno o intumescimento seria eficiente a partir do momento em que o aumento linear das partículas do desintegrante fosse maior do que o diâmetro médio dos poros da camada de pó (COUVREUR *et al.*, 1974). A rápida desintegração promovida pela carboximetilcelulose sódica tem sido atribuída ao forte relaxamento das fibras de celulose, o que causaria a existência de poros largos no comprimido, facilitando a rápida penetração de água e, conseqüentemente, o rompimento das pontes de hidrogênio intermoleculares (WAN, PRASAD, 1988).

Os estudos sobre desintegrantes abrangem uma vasta gama de visões metodológicas. Uma seleção destas técnicas encontra-se resumida na tabela 2.

A grande maioria das pesquisas baseia-se na avaliação do aumento de volume, quer seja do desintegrante isolado ou das misturas deste com outros adjuvantes e/ou substância ativa. Sobrepujam aqueles trabalhos que se dedicam a verificação do efeito desintegrante na forma farmacêutica elaborada. Várias publicações apresentaram o tempo de desintegração como fenômeno a ser determinado,

procurando dar uma visão mais próxima à prática dos resultados.

Não foi verificada na literatura a tentativa de correlacionar os dados obtidos entre os testes que tinham como objeto de estudo a forma farmacêutica com os aqueles que se dedicavam aos componentes extra-forma farmacêutica.

Diferentes teorias relativas ao mecanismo de ação dos desintegrantes foram propostas no passado. Para produtos insolúveis, incluíram-se o intumescimento das partículas de desintegrantes, porosidade e efeito de pressão capilar, modificações de interações partícula-partícula, liberação da deformidade compressional induzido devido ao contato com o líquido. Estas teorias não são necessariamente contraditórias, apesar das duas primeiras serem altamente prováveis em muitos casos. Por qualquer que seja o mecanismo, a priori, a penetração do meio líquido no interior do comprimido é necessário. Este fenômeno é influenciado pela natureza da rede porosa desenvolvida no interior do comprimido durante a compressão, tais como forma e tamanho dos poros, umectabilidade das superfícies da rede porosa e pelas propriedades do meio líquido como tensão superficial, viscosidade, polaridade. Quando o líquido penetra no comprimido, o mecanismo de ação do desintegrante toma lugar e assim a desintegração ocorre (CAMELLA, 1988, PONCHEL, DUCHENE, 1990).

A penetração de água e o intumescimento são processos simultâneos. As curvas de intumescimento

podem ser interpretadas através da força máxima de intumescimento, F_s , e da metade do tempo necessário para o alcance de F_s (t_{50}). Em alguns experimentos o alcance de F_s é imediato, em outros acontece uma fase de retardamento marcante, presumivelmente associada com o umedecimento inicial da superfície do comprimido. Embora a velocidade de intumescimento mostre-se dependente da porosidade do comprimido, pode-se presumir que a mesma seja importante para a ruptura desta forma farmacêutica (GOULD, TAN, 1985).

Normalmente o aumento linear do perfil de intumescimento, ocorre nos primeiros minutos ou até segundos de contato com o meio líquido, estando diretamente relacionado com a viscosidade do mesmo. Nesta fase é possível constatar a existência de correlação entre a velocidade de absorção de líquido (V_{abs}) e o intumescimento do sistema. No interior do sistema poroso, o meio líquido sofre aumento da viscosidade pela dissolução de substâncias constituintes do material sólido, o que, com o correspondente acréscimo da tensão interfacial, diminui V_{abs} , embora o intumescimento ainda continue (KAMP *et alii*, 1986).

Resultados do estudo de absorção de água, como evidenciou a eficiência de absorção, demonstrou que o desintegrante com a maior capacidade de absorção, de água são geralmente os mais efetivos na maioria dos sistemas de compressão (KHAN, RHODES, 1975).

TABELA 2- Modelos para avaliação de desintegrantes.

OBJETO	TIPO DE ENSAIO	REFERÊNCIA
Pós	Aumento global de volume em proveta	VISAVARUNGROJ <i>et al.</i> , 1990
Pós	Aumento de volume das partículas (microfotografia)	DE BEUKELAER <i>et al.</i> 1985
Pós	Aumento do volume das partículas (microscopia de vídeo)	WAN, PRASAD, 1990
Cápsulas	Tempo de desintegração	NAIDOO, 1989; BOTZOLAKIS, AUGSBURGER, 1988
Películas	Volume de líquido absorvido	OFNER III, SCHOTT, 1987
Películas	Expansão linear	WAN, PRASAD, 1990
Comprimidos	Absorção de líquido e desinteração	KAMP <i>et al.</i> , 1986
Comprimidos	Absorção de líquido e força de intumescimento	GOULD, TAN, 1985
Comprimidos	Aumento do volume das partículas	COUVREUR <i>et al.</i> , 1974
Comprimidos	Aumento de espessura	FAROONGSARNG, PECK, 1991

Muitos pesquisadores têm constatado que tanto a velocidade e volume de intumescimento dos desintegrantes estão relacionados com a eficiência do desintegrante. LIST e MUAZZAM (1979) relataram o aumento na eficiência de desintegrante (Ed) com o aumento da força de intumescimento enquanto que GISSINGER e STAMM (1980) concluíram que o melhoramento na Ed estava relacionado com a velocidade de intumescimento do desintegrante.

Embora as diversas tentativas de esclarecer o mecanismo de ação dos desintegrantes pareçam contraditórias, nenhuma delas é conclusiva e explica completamente o decorrer do processo. Trata-se, portanto, de um campo de pesquisa fértil, que necessita de maiores atenções, face sua importância na eficiência das formas farmacêuticas.

Existe uma quantidade ótima de desintegrante que pode ser efetivamente empregada para reduzir o tempo de desagregação. Ultrapassando-se esta concentração, o grande volume de líquido absorvido poderia resultar num aumento do tempo de desintegração dos comprimidos.

Vários fatores influenciam a desintegração das formas farmacêuticas. Fatores de formulação, tais como natureza dos demais adjuvantes empregados entre os quais, diluentes, aglutinantes e lubrificantes, são tão importantes quanto os fatores de produção, como a existência de uma fase de granulação e a sua metodologia e condições de compressão, assim como os fatores ligados ao acondicionamento e armazenamento das formas farmacêuticas (SCHEPKY, FISCHER, 1993).

A questão do intumescimento, embora seja motivo de preocupação desde os primórdios do desenvolvimento de comprimidos, continua sendo um tema atual e com vastos aspectos ainda não esclarecidos, servindo portanto como área que necessita de maior aprofundamento.

BIBLIOGRAFIA

1. BAEHR, M.; FÜHRER, C.; PULS, J. Molecular Weight Distribution, Hemicellulose Content and Batch Conformity of Pharmaceutical Cellulose Powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.37, n. 3, p. 136-141, 1991
2. BANAKAR, U.V. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York : Marcel Dekker, 1992.
3. BAUER, K. H.; FRÖMMING, K.-H.; FÜHRER, C. (Hrsg.) *Pharmazeutische Technologie*. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 1989.
11. BEUKELAER, P.; VAN OOTEGHEM, M.; LUDWIG, A. The Influence of the Swelling Characteristics of Starch and Starch Derivates on the Disintegration of Powders Packed in Hard Gelatin. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 11, n. 2 & 3, p. 431-439, 1985.
4. BOTZOLAKIS, J. E.; AUGSBURGER, L. L. Disintegrating Agents in Hard Gelatine Capsules. Part I: Mechanism of Action. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.14, n.1, p.29-41, 1988.
5. BUENO, J.H.F. Celulose do bagaço de cana-de-açúcar para uso farmacêutico- Desenvolvimento de processo para obtenção. *Rev. Ciênc. Farm.*, v.14, p.179-193, 1992.
6. BUENO, J.H.F.; OLIVEIRA, A.G.; EVANGELISTA, R.C.; CORRÊA, M.A.; GREMIÃO, M.P.D.; CASTRO, A.D. Celulose fibrosa microfina do bagaço de cana-de-açúcar- Análise da aplicabilidade como excipiente aglutinante/ desagregante de comprimidos. *Rev. Ciênc. Farm.*, v.14, p.195-204, 1992.
7. CAMELLA, C.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; FERRARI, F.;GAZZANIGA, A.; LAMANNA, A.; PEPPAS, N.A. A Physical Analysis of the Phenomenon of Tablet Disintegration. *Intern. J. Pharm.*, v. 44, p.177-186, 1988.
8. ÇAPAN, Y.; ÇIFTÇI, K.; HINCAL, A.A. Influence of Filler Excipients on the Release Rate of Sustained Release Lithium Carbonate Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.37, n.1, p.14-18, 1991.
9. CONDAMINES, C.; COMBES, A.; PATAU, J. Recherche documentaire automatisées: Excipients utilisées en compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.38, n.1, p.40-47, 1992
10. COUVREUR, P.; GILLARD, J.; VAN DEN SCHRIECK, H.G.; ROLAND, M. Mécanisme de désintégration des comprimés à base d'amidon. *J. Pharm. Belg.*, v.29, n.5, p.399-414, 1974.
11. DOELKER, E.; MORDIER, D.; ITEN, H.; HUMBERT-DROZ, P. Comparative Tableting Properties of Sixteen Microcrystalline Celluloses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 13, n. 9-11, p. 1847-1875, 1987.
12. DORTUNÇ, B.; ÇOLAK, S. Use of Adsorbents as Enhancers of Acetazolamide Dissolution. *Acta Pharm. Technol.*, v.36, n.3, p.181-187, 1990.
13. FAHRIG, W.; HOFER, U. (Hrsg.) *Die Kapsel*. Stuttgart : Wissenschaftliche, 1983.
14. FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed., São Paulo : Atheneu, 1988. Pt. 1, V.1.4.1. Determinação

do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas.

15. FAROONGSARNG, D.; PECK, G.E. The Swelling of Core Tablets during Aqueous Coating I: A Simple Model Describing extent of Swelling and Water Penetration for Insoluble Tablets Containing a Superdisintegrant. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.17, n. 18, p. 2439-2455, 1991.
16. FIEDLER, H. P. *Lexikon der Hilfsstoffe*. 2. Aufl., Aulendorf:Cantor, p. 160-161, 1981
17. GANDER, B.; GURNY, R.; DOELKER, E. Einfluss Der Zerfallseigenschaften von Tabletten auf die Freigabe und Absorption einer quasi unlöslichen Modellsubstanz. *Acta Pharm. Technol.*, v. 31, n.2, p. 77-84, 1985.
18. GISSINGER, D.; STAMM, A. A Comparative Study of Cross-linked Carboxymethylcellulose as Tablet Disintegrant. *Pharm. Ind.*, v. 42, n.2, 1980
18. GORDON, M.S.; CHOWHAN, Z.T. The Effect of Aging on Disintegrant Efficiency in Direct Compression Tablets with Varied Solubility and Hysteresis. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.16, n.3, p.437-447, 1990.
19. GOULD, P. L.; TAN, S. B. The Effect of Compression on the Swelling Kinetics of Wet Mashed Tablets Containing "Super" Disintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 9 & 10, p. 1819-1836, 1985.
20. GUTERRES, S. S. *Influência de Adjuvantes sobre as Características Farmacêuticas de Cápsulas de Gelatina Dura contendo Hidroclorotiazida*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Farmácia da UFRGS, 1990. Dissertação (Mestrado em Farmácia).
48. KAMP, H.V. van; BOLHUIS, G.K.; DE BOER, A.H.; LERK, C.F.; LIE-A-HUEN, L. The Role of Water Uptake on Tablet Disintegration. *Pharm. Acta Helv.*, v.61, n.1, p.22-29, 1986.
21. KIRK-OTHMER; *Encyclopedia of Chemical Technology*. 3. ed., New York: John Wiley, 1982. v. 20, p. 771-773.
22. KOCH, H. *Bewertung der Presseigenschaften pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe anhand von Presskraft-Zeit-Kurven*. Marburg: Philips-Universität, 1990. Tese (Doutorado em Farmácia e Bromatologia).
23. LAICHER, A.; STANISLAUS, F. Formulierungskriterien für die Pulver-/Granulatabfüllung in Hartgelatinkapseln unter Berücksichtigung verschiedener Maschinentypen. *Acta Pharm. Technol.*, v. 35, n.1, p.44-50, 1989.
24. LERK, P.C.; SUCKER, H. Interaction of Magnesium Stearate and Talc upon Tableting Mixtures, II: Effect on Wettability of Powder Blends. *Acta Pharm. Technol.*, v.34, n.2, p.72-76, 1988.
25. LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. (Eds.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1989a. v. 1.
26. LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. (Eds.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1989b. v. 2.
27. LIST, P.H. *Arzneiformlehre*. 4. Aufl., Stuttgart: Wissenschaftliche, 1985.
28. LIST, P. H.; HÖRHAMMER, L. (Hrsg.) *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. 4. Aufl., Berlin: Springer, 1977. v. 7, Parte B, p. 76-77.
29. LIST, P. H.; MUAZZAM, U. A. Quellung-treibende Kraft beim Tablettenzerfall. *Pharm. Ind.*, v. 45, n. 5, p. 459-464, 1979.
30. LIST, P. H.; SCHMIDT, P. C. *Phytopharmaceutical Technology*. Boca Raton: CRC, 1989.
31. NAIDOO, N.T. Formulation and Processing Factors Affecting the Disintegration of Hard-shell Gelatin Capsules. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.15, n.9, p.1329-1339, 1989.
32. OFFNER, C.M.; SCHOTT, H. Swelling Studies of Gelatin II: Effects of Additives. *J. Pharm. Sci.*, v.76, n.9, p.715-723, 1987.
33. PARTHIRANA, W. K; GUPTA, B. K. Determination of the Angle of Repose by Shadow Tracing Method. *Can. J. Pharm. Sci.*, v. 11, n. 1, p. 30-32, 1976.
34. PARVEZ, R.; BOLTON, S. Evaluation of a new Fine Particulate Cellulose as a Direct Compression Tablet Aid. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.11, p.565-583, 1985.
35. RAO, K.V.R.; DEVI K.P. Swelling controlled-release systems: Recent Developments and Applications. *Int. J. Pharm.*, v.48, p.1-13, 1988.
36. ROBLOT-TREUPEL, L.; PUISIEUX, F. Distribution of Magnesium Stearate on the Surface of

- Lubricated Particles. *Int. J. Pharm.*, v.31, p. 131-136, 1986.
37. SANGALLI, M.E.; GIUNCHEDI, P.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; GAZZANIGA, A.; LAMANNA, A. Cross-linked Sodium Carboxymethylcellulose as a Carrier for Dissolution Rate improvement of Drugs. *Boll. Chim. Farm.*, v. 128, n. 7-8, p.242-247, 1989
 38. SCHEPKY, G.; FISCHER, M. Effect of Production-related Variations in Hardness and Moisture Content on the Sorption Characteristics of Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.39, n.2, p.53-60, 1993.
 39. SCHWARTZ, J.B.; ZELINSKIE, J.A. The Binding and Disintegrant Properties of the Corn Starch Fractions: Amylose and Amylopectin. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.4, n.5, p.463-483, 1978.
 40. SINGH, J. Effect of Sodium carboxymethylcellulose on the disintegration, Dissolution and Bioavailability of Lorazepam from Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 18, n.3, p.375-383, 1992.
 41. SOLTYS, J.; KNAPCZYK, J.; KOZUBSKI, R. Phenomenological Model of Swelling of a Hydrocolloidal Tablet. *Acta Pharm. Technol.*, v. 36, n. 4, p. 244-248, 1990.
 42. SUCKER, H.; FUCHS, P.; SPEISER, P. (Hrsg.) *Pharmazeutische Technologie*. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 1991.
 43. THE INDEX MERCK. 11. ed. , Rahway: Merck, 1989.
 44. THE PHARMACOPOEIA of Japan, 10. ed. , English version. Tokyo: Yakuji Nippo, 1982.
 45. THE UNITED STATES Pharmacopeia. USP XXII. 22. ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Easton: Mack, 1990.
 46. THOMA, K. *Apothekenrezeptur und -defektur*. Stuttgart : Deutscher Apotheker, 1989.
 47. VANDELLI, M.A.; FORNI, F.; COPPI, G.; CAMERONI, R. The Effect of the Cross-linking Time Period upon the Drug Release and the Dynamic Swelling of Gelatin Microspheres. *Pharmazie*, v.46, n.12, p.866-869, 1991.
 49. VISAVARUNGROJ, N.; HERMAN, J.; REMON, J.P. Crosslinked Starch as Sustained Release Agent. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.16, n.7, 1091-118, 1990.
 50. VISAVARUNGROJ, N.; REMON, J.P. Crosslinked Starch as Disintegrating Agent. *Int. J. Pharm.*, v.62, p.125-131, 1990.
 51. VOGEL, P. J. *Charakterisierung des Verformungsverhalten von Tablettierhilfsstoffen miteine Hochleistungs-Rundlauf-tablettenpresse unter praxisnahen Bedingungen*. Tübingen : Eberhard-Karls-Universität, 1992. Tese (Doutorado em Ciências Naturais)
 52. VOIGT, R; BORNSCHEIN, M. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. Berlin: VEB, 1973.
 53. WAN, L.S.C.; PRASAD, K.P.P. Effect of Microcrystalline Cellulose and Cross-linked Sodium Carboxymethylcellulose on the Properties of Tablets with Methylcellulose as a Binder. *Int. J. Pharm.*, v. 41, p.159-167, 1988.
 54. WAN, L. S. C.; PRASAD, K. P. P. Comparison on the Swelling Characteristics of Tablets Disintegrants at the Microscopic Level. *Acta Pharm. Technol.* , v. 36, n. 1, p. 20-23, 1990a.
 55. WAN, L. S. C.; PRASAD, K. P. P. Studies on the Swelling of Composite Disintegrant-Methylcellulose Films. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 2, p. 191-200, 1990b.
 56. WAN, L. S. C.; PRASAD, K. P. P. A Study of the Swelling of Tablet Excipients Using Video Recording. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 16, n. 6, p. 921-933, 1990c.
 57. WAN, L.S.C; PRASAD, K.P.P. Relationship between Temperature and Swelling of Methylcellulose in Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v. 16, n.6, p.945-950, 1990d.