

ALTERAÇÕES E CONSERVAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Anselmo Gomes de Oliveira¹ - Maria Virgínia Scarpa²

1. Prof. Adjunto. 2. Prof. Assistente Doutor. Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp. Rodovia Araraquara-Jaú km 01, 14801-902 - Araraquara, SP, Brasil. E-mail oliveiag@fctfar.unesp.br

Ainda que a indústria farmacêutica, há muito tempo, era consciente sobre a importância do estudo da estabilidade de medicamentos no desenvolvimento de novos produtos, somente por volta dos anos 60 é que começaram os avanços reais nessa área de conhecimento. Esses estudos incluem análise detalhada dos motivos que podem levar à modificação da estabilidade, tanto dos fármacos contidos na fórmula farmacêutica, como também da forma farmacêutica como um todo, incluindo-se todos os adjuvantes farmacotécnicos.

Atualmente, sabe-se que as alterações dos medicamentos estão relacionadas com dois aspectos fundamentais: -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. - Instabilização física da forma farmacêutica, cuja importância reside na escolha de adjuvantes farmacotécnicos capazes de minimizar os problemas de estabilidade do medicamento.

As causas gerais da instabilização de medicamentos estão ligadas à ação de agentes físicos, químicos e biológicos.

1 - INFLUÊNCIA DE AGENTES FÍSICOS

O efeito dos agentes físicos não tem uma relação direta com fórmula farmacêutica e inclui fatores como a temperatura de armazenagem, luz, umidade e radiações ionizantes.

Temperatura - O aumento da temperatura (calor) tem influência direta na estabilidade física de muitas formas farmacêuticas, tais como soluções, emulsões, semi-sólidos, suspensões, supositórios, etc. As alterações causadas incluem, desde a modificações reológicas, já que interfere significativamente na viscosidade, deformações geométricas na forma farmacêutica, contribui para a desestabilização de sistemas emulsionados ou suspensos, além de favorecer a evaporação de solventes voláteis, a qual pode causar recristalizações.

Embora o calor não altere mecanismos de reações de decomposição de fármacos, é um dos fatores determinantes da velocidade de decomposição. Por exemplo, a decomposição do antibiótico cefalosporínico cefaclor, em pH neutro, ocorre por aminólise intramolecular (figura 1), cuja velocidade é dependente da temperatura, de forma que a cada 10°C de aumento na temperatura, a constante de velocidade de decomposição é aproximadamente o dobro (tabela 1).

Figura 1

Reação de decomposição intramolecular do cefaclor.

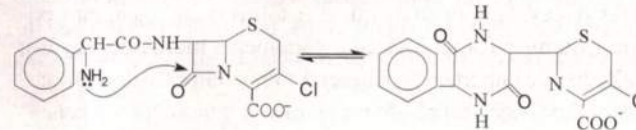


Tabela I

Varição da constante de velocidade de decomposição de primeira ordem do cefaclor, com a temperatura.

Temperatura (°C)	10 ⁻⁵ x kobs (s ⁻¹)
30	1,785
40	3,653
50	7,640
60	16,90

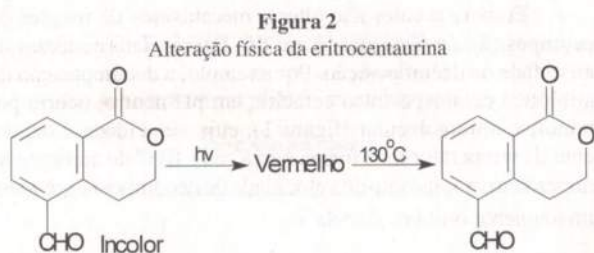
Deve-se ressaltar que para os medicamentos que podem ser armazenados à temperatura ambiente (25°C), o tempo total de estocagem corresponder ao prazo de validade do mes-

mo, isto é, tempo em que o medicamento demora para se decompor em 10%. Entretanto, durante o transporte, o medicamento não deve ficar exposto à luz solar direta nem submetido a altas temperaturas, em razão de que essas variações não foram consideradas no cálculo do prazo de validade do mesmo.

Por outro lado, a diminuição da temperatura (frio) pode ser excelente agente protetor, principalmente para os casos de soros, vacinas e opoterápicos. Mas, em alguns casos, o resfriamento também pode ser causa de alterações, provocando precipitações ou recristalizações em óleos, tais como óleo de fígado de bacalhau, óleo de rícino, óleo de rosas, etc. Define-se como frio, a temperatura que não exceda 8,5-10°C.

Luz - A decomposição fotoquímica é decorrente da absorção de luz ou energia radiante pela molécula do fármaco fotosensível. Geralmente, as radiações com comprimentos de onda menores que 500 nm, mais especificamente na faixa de 290 a 450 nm, é que são responsáveis pela fotólise. Parece claro que esse tipo de alteração depende da facilidade com que a luz se propaga no meio que contém o fármaco. Desse modo, devido a maior facilidade de propagação da luz, formas farmacêuticas transparentes, tais como soluções, xaropes e elixires são mais susceptíveis de alterações que suspensões, emulsões, pós, comprimidos, etc.

As alterações físicas, provocadas pela luz são menos importantes que as químicas, porque geralmente o fármaco conserva suas propriedades farmacológicas ou os fenômenos são reversíveis. Como, por exemplo, a eritrocinaurina, um tônico amargo incolor, que pelo efeito da luz adquire coloração vermelha, voltando à sua estrutura original incolor por aquecimento a 130°C:



As alterações químicas são as mais significativas, em razão de que, na maioria das vezes, os fenômenos são irreversíveis, mas, em alguns casos, podem ser reversíveis. Incluem reações de isomerização, redução, oxidação, dimerização, etc.

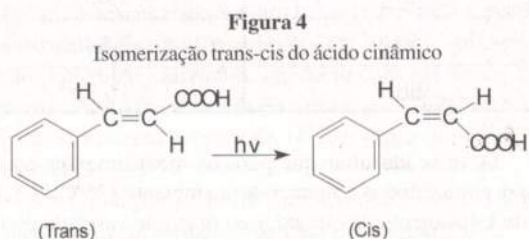
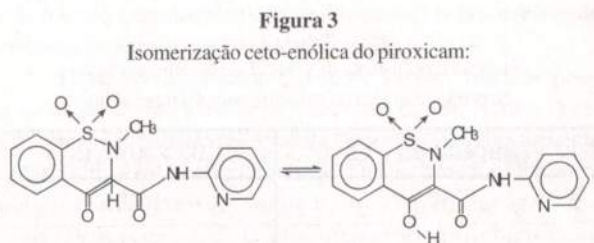


Figura 5

Reação de redução da menadiona

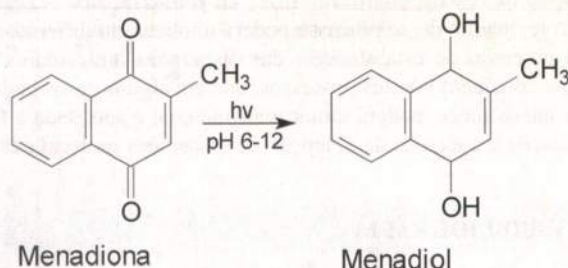


Figura 6

Reação de oxidação da vitamina E.

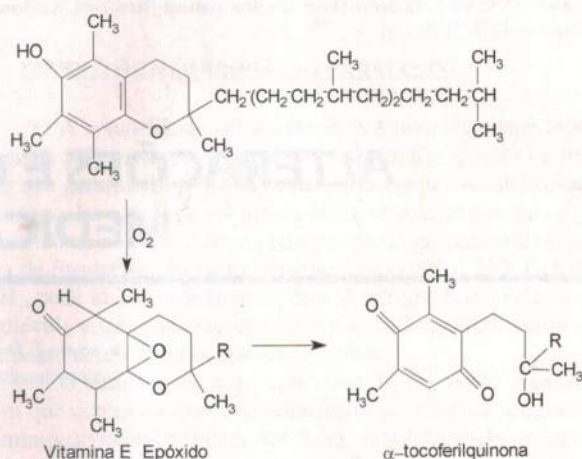
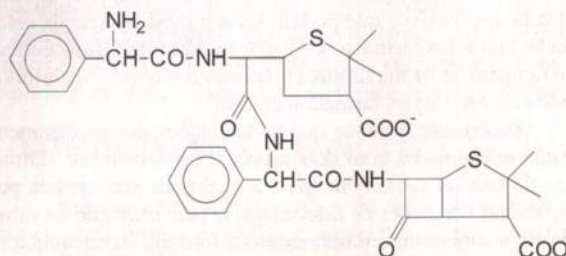


Figura 7

Reação de dimerização da ampicilina



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 proteção contra a luz ou ser resistente à luz. As necessidades, com relação à transmissão de luz, seja 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 o coloque dentro dos limites das exigências de transmissão de luz. Limites de Transmissão de Luz. Por exemplo, a XXIII edição da Farmacopéia americana descreve que a transmissão de luz para frascos de vidro tipo NP e frascos plásticos para produtos de uso oral ou de administração tópica não deve exceder a 10%.

De acordo com a Farmacopéia Americana XXIII, os limites de transmissão de luz para frascos vidros e plásticos variam com o volume nominal dos mesmos e encontram-se descritos na tabela II.

Tabela II

Limites de transmissão de luz para frascos de vidro

Tamanho nominal (ml)	Porcentagem de Transmissão de luz entre 290-450nm	
	Ampolas	Frascos fechados
1	50	25
2	45	20
5	40	15
10	35	13
20	30	12
50	15	10

Para os tamanhos intermediários, aplica-se o valor imediatamente superior, e para frascos maiores que 50 ml aplica o limite dos frascos de 50 ml.

Umidade - É um dos principais fatores causadores de alterações em medicamentos. A despeito do fato de que a água é o solvente de primeira opção em qualquer processo de solubilização, também é um meio natural para reações de hidrólise. Fármacos, como ácido acetil salicílico, procaina e cloranfenicol, contendo funções orgânicas ésteres e amidas, são extremamente sensíveis:

Figura 8

Reação de hidrólise do ácido acetilsalicílico.

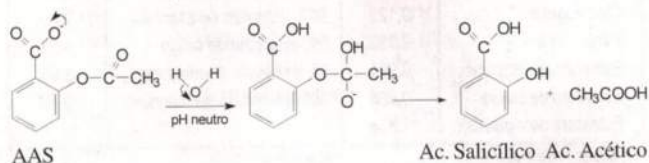


Figura 9

Reação de hidrólise da procaina.

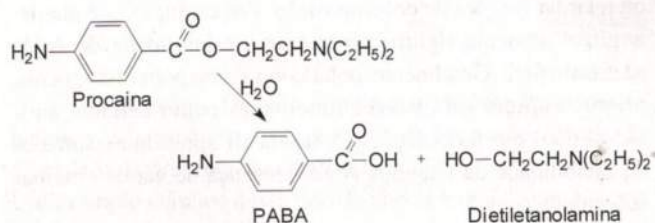
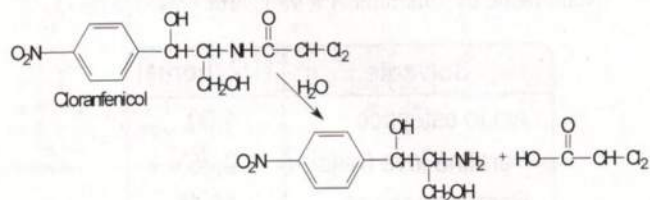


Figura 10

Reação de hidrólise do cloranfenicol.



Radiações ionizantes - A importância das radiações ionizantes está na utilização farmacêutica como técnica de esterização, aplicáveis a formas farmacêuticas como injetáveis e oftálmicos. As espécies de radiações mais empregadas são os raios catódicos e raios gama. Entretanto, deve-se ressaltar que apesar do tempo de exposição ser extremamente curto (cerca de 1 segundo), alguns fármacos como a insulina e tetraciclina são facilmente destruídas. Por outro lado, a maioria dos antibióticos, corticosteróides, soros e vacinas são resistentes.

2 - INFLUÊNCIA DE AGENTES QUÍMICOS

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.

2.1- Fatores de natureza externa à formulação

Recipientes - A natureza dos recipientes deve ser considerada tanto na fase de produção como na fase de armazenagem do produto acabado, desde que eles entrem em contato direto com o medicamento. Durante a produção industrial, é aconselhável a utilização de recipientes de aço inox, os quais são resistentes à maioria das substâncias.

Outros metais, tais como ferro, alumínio e cobre, são incompatíveis com medicamentos ácidos ou básicos formando, muitas vezes, formando complexos tóxicos. A escolha do recipiente para a embalagem final do produto é de importância fundamental para a preservação da integridade do produto, pois além de constituir a única barreira de proteção contra o meio externo, está em contato direto com a fórmula farmacêutica.

Apesar de que as próprias características das formulações podem fornecer indicações do tipo de recipiente que deve ser utilizado, é aconselhável incluir-se nos programas de estabilidade estudos sobre a compatibilidade dos mesmos com a formulação.

Tradicionalmente, os recipientes de vidro têm sido utilizados, em razão de sua impermeabilidade e, dependendo do fórmula e do tipo de vidro, por seu caráter inerte. Entretanto, alguns tipos de vidro são incompatíveis com certas substâncias, como, por exemplo, o vidro boro silício (vidro tipo I) é atacado por poliálcoois, como o polietilenoglicol, pelo propilenoglicol, por gluconatos, tartaratos e oxalatos. Por outro lado, não permitem a passagem de gases, como o oxigênio e gás carbônico, e de umidade, os quais podem provocar alterações em medicamentos.

Os recipientes de plástico são os mais populares, na atualidade, mas requerem atenção especial por sua semi-permeabilidade, muitas vezes, permitindo a migração de componentes de formas farmacêuticas líquidas, através das paredes do frasco e a passagem de gases (O_2 e CO_2), o que poderia levar à desestabilização da fórmula.

Ar atmosférico - É um dos importantes fatores de alteração de medicamentos. Alguns de seus componentes são quimicamente inertes, outros interferem isoladamente ou associados (tabela III).

Tabela III

Composição do ar atmosférico.

Substância	Volume %	Substância	Volume %
Nitrogênio	78.03	Hélio	0.0005
Oxigênio	20.99	Neônio	0.0018
Argônio	0.93	Kriptônio	0.0001
Gás carbônico	0.03	Ozônio	0.00006
Hidrogênio	0.01	Xenônio	0.000009

O nitrogênio e outros gases inertes não interferem com a estabilidade de medicamentos.

O oxigênio e ozônio participam de reações de oxidação.

A umidade do ar atmosférico causa inúmeras alterações, por hidrólise, considerando-se que a umidade relativa do ar, em nosso País, é por volta de 60-80%.

2.2. Fatores de natureza interna à formulação

Insolubilizações - Fármacos com coeficientes de solubilização menores que as concentrações exigidas na fórmula para se obter efeito farmacológico são os prováveis candidatos a esse problema. Se a diferença entre esses parâmetros for grande, a forma-farmacêutica a ser adotada certamente será a suspensão ou, ainda, utilizar intermediários de solubilização, como os compostos anfifílicos ou a complexação molecular. Como exemplo, por complexação molecular do ácido acetil salicílico com lisina, formando-se o lisinato de AAS, com solubilidade 10 vezes maior que a do AAS livre. Outro exemplo refere-se à complexação molecular do piroxicam com β -ciclodextrina, formando complexo 1:1 com solubilidade 14 vezes maior.

pH - O pH é de fundamental importância para a estabilidade de fármacos contidos em soluções farmacêuticas. Cada fármaco, dependendo de suas propriedades físico-químicas, possui uma região de pH de máxima estabilidade, onde a velocidade de decomposição é mínima. Na seqüência, apresenta-se o exemplo da decomposição do ácido acetil salicílico, gerando ácido salicílico e ácido acético. Pelos resultados apresentados na tabela II, verifica-se que a região de pH 2,48 é a que apresenta o menor valor para a velocidade de decomposição do AAS.

Tabela IV

Variação da constante de velocidade de decomposição do AAS com o pH.

pH	k (dia ⁻¹)	pH	k (dia ⁻¹)
0,53	0,578	6,00	0,120
1,33	0,083	6,98	0,100
1,80	0,045	8,00	0,130
2,48	0,026	9,48	0,321
2,99	0,034	10,50	1,970
4,04	0,088	11,29	13,700
5,05	0,130	12,77	530

Quando o pH de máxima estabilidade não se ajusta à solubilização ou está numa faixa que não é compatível com o pH dos tecidos orgânicos, será necessário decidir entre o comprometimento parcial da estabilidade em favor do conforto do paciente ou vice-versa. O exemplo clássico está nas soluções injetáveis de vitaminas do complexo B, cuja acidez necessária para manter a estabilidade provoca uma ardência muito acentuada no local da aplicação.

Incompatibilidades - Este aspecto tem um significado muito especial em farmacotécnica, desde que, em alguns casos, pode ser necessário associar várias substâncias ativas na mesma fórmula e, da mesma forma, na maioria dos casos, associar vários adjuvantes farmacotécnicos.

Isto pode provocar algum tipo de incompatibilidade entre as substâncias ativas ou entre substância ativa com os adjuvantes. Alguns casos clássicos de incompatibilidades entre substâncias ativas estão descritos na tabela V e de incompatibilidades entre substância ativa com excipientes estão apresentados na tabela VI.

Tabela V

Incompatibilidade entre substâncias ativas.

Fármacos 1	Fármacos 2	Alteração
Cloranfenicol	Tetraciclina	ppt
	Vitaminas Complexo B	
	Hidrocortizona	
Kanamicina	Heparina	ppt
	Fenobarbital	
	Pentobarbital	
Tetraciclina	Penicilina G	ppt
	Cefalexina	
	Riboflavina	

Tabela VI

Incompatibilidade do AAS com vários adjuvantes farmacotécnicos.

AAS + Lubrificante*	K	AAS + Outros**	k
Isento	0,123	Isento	0,79
Ácido esteárico	0,133	10% ácido hexâmico	0,38
Óleo vegetal	0,123	10% hidróxido de alumínio	2,03
Talco	0,133	5% estearato de cálcio	4,73
Estearato de alumínio	0,281	5% estearato de magnésio	5,93
Estearato de cálcio	0,986	10% trissilicato de magnésio	8,40
Estearato de magnésio	1,314		

*mg de ac. salicílico

**mg de ac. salicílico/45 dias

Efeito de solventes - Os solventes são necessários para a solubilização de substâncias. Entretanto, eles podem acelerar ou retardar reações de decomposição. Por exemplo, o polietilenglicol aumenta significativamente a estabilidade do ácido acetilsalicílico. Geralmente, poliálcoois como polietilenglicóis, propilenoglicol ou glicerol funcionam como agentes anti-hidrolíticos em formulações. A tabela III apresenta resultados da estabilidade da vitamina A em presença de vários sistemas solventes.

Tabela VII

Estabilidade da Vitamina A a 96°C, em presença de O₂.

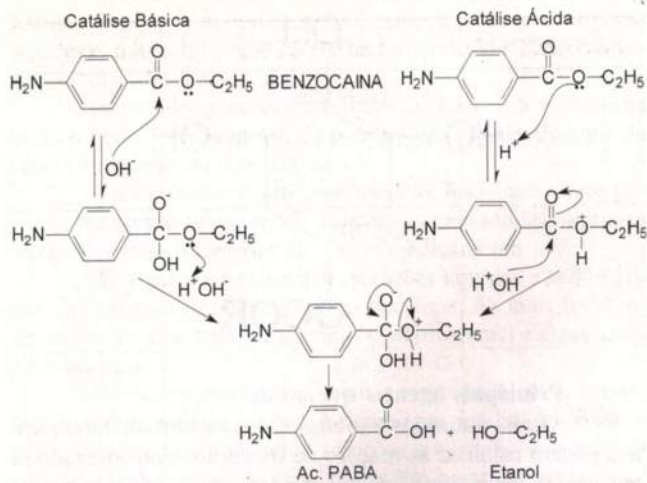
Solvente	t _{1/2} (horas)
Ácido esteárico	1,00
Parafina leve (nujol)	2,25
Parafina comum	18,15
Espermacete	20,00
Álcool cetílico	20,00
Esqualeno	31,50

2.3 - Principais processos de alteração dos medicamentos

Hidrólise de ésteres: Ocorre por substituição nucleofílica, mecanismo típico de derivados de ácidos carboxílicos.

Figura 11

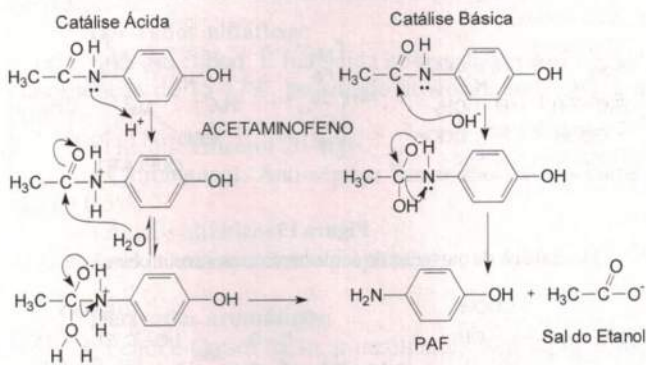
Reação de hidrólise da benzocaina.



Hidrólise de amidas - Também ocorre por substituição nucleofílica.

Figura 12

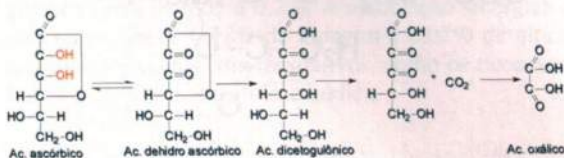
Reação de hidrólise do acetaminofem



Oxidação - Depende fundamentalmente da estrutura química da substância ativa, do efeito da luz e calor, do pH da fórmula e da presença de catalisadores. Um exemplo clássico desse tipo de alteração é a decomposição da vitamina C por oxidação:

Figura 13

Reação de decomposição da vitamina C por oxidação.



O mecanismo da reação de oxidação envolve uma fase inicial, onde o fármaco radical (R) é gerado pelo efeito da luz e calor, a partir do fármaco (RH). Na fase subsequente, de propagação, há a participação direta do oxigênio (O₂), o qual reage com o fármaco radical (R) gerando ácido radical (RCOO•), o qual reage com o fármaco íntegro gerando mais fármaco radical.

A terceira fase da reação de oxidação é responsável pela formação de peróxido (RO) e hidróxido (-OH) radicais a partir

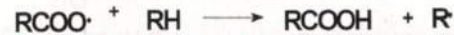
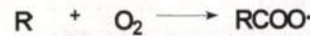
do ácido não radical (RCOOH). Para o término da reação de oxidação, é necessário o bloqueio da fase de propagação, que pode se dar espontaneamente, através da reação entre duas moléculas ácidos radicais, formando um derivado não reativo, ou por intervenção de um antioxidante, o qual reagem com o ácido radical formando produtos não radicais.

Primeira fase: INÍCIO



Decomposição térmica por efeito da luz e do calor

Segunda fase: PROPAGAÇÃO

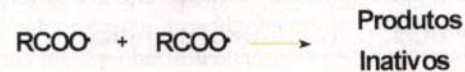


Necessidade da presença de O₂

Terceira fase: FORMAÇÃO DE HIDRÓXIDO E PERÓXIDO

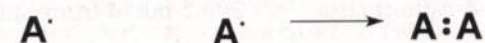
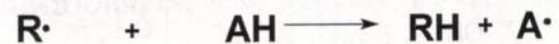
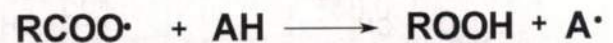


Quarta fase: FINAL



Os antioxidantes são substâncias oxidáveis, com alto poder redutor, capazes de fornecer um átomo de hidrogênio ou um elétron ao radical livre, recebendo em troca o excesso de energia da molécula. Dessa forma, o antioxidante reage com a espécie ácido radical, bloqueando a fase de propagação da reação de oxidação. :

Intervenção do antioxidante: AH



Principais antioxidantes:

Para sistemas aquosos

Os sulfitos (SO₃²⁻) bissulfitos (HSO₃⁻) e metabissulfitos (S₂O₅²⁻) são os antioxidantes mais utilizados na preservação de medicamentos. São utilizados em concentrações na faixa de 0,1-0,2 % em anidrido sulfuroso (SO₂) (tabela VIII):

Tabela VIII

Conteúdo de anidrido sulfuroso em antioxidantes.

Compostos	Conteúdo de SO ₂ (%)
SO ₂	100
Na ₂ S ₂ O ₅	67,4
NH ₄ HSO ₃	64,6
NaHSO ₃	61,6
K ₂ S ₂ O ₅	57,6
KHSO ₃	53,3
(NH ₄) ₂ SO ₃	55,2
Na ₂ SO ₃	50,8

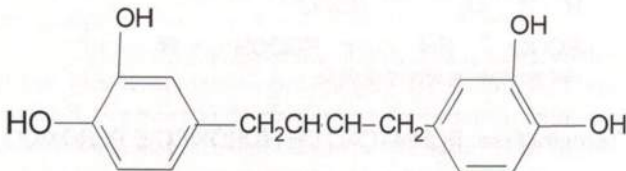
Outros antioxidantes, tais como o ácido ascórbico e seus sais também podem ser utilizados como agentes antioxidantes em fórmulas farmacêuticas, em concentrações geralmente menores que 0,04%. O Tioglicerol e Tiosorbitol e cloridrato de cisteína também podem ser usados com essa finalidade.

Para sistemas oleosos

Ácido Nordiidroguaiarético (NDGA), usado na faixa de concentração entre 0,05 a 0,1%

Figura 14

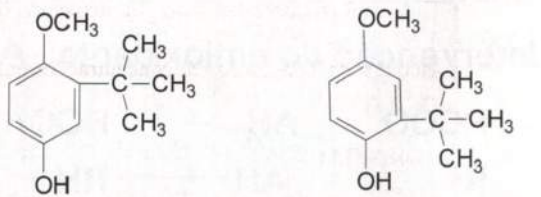
Estrutura química do ácido nordiidroguaiarético.



Esse composto é ativo em meio neutro ou levemente ácido e tem como agentes sinérgicos o ácido cítrico e fosfórico. É solúvel em óleos a 1,1%, etanol, glicerol, propilenoglicol. O butilhidroxianisol (BHA) é bastante utilizado, possui elevada atividade antioxidante e é incolor e inodoro. É estável em temperaturas mais elevadas, sendo utilizado na faixa de concentração entre 0.005 a 0.02%.

Figura 15

Estruturas do butilhidroxianisol.



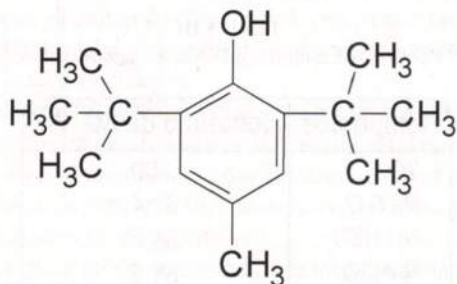
2-terc-butil-4-hidroxianisol

3-terc-butil-4-hidroxianisol

O butilhidroxitolueno (BHT) é um dos antioxidantes e inibidor de atividade de metais muito utilizado na área farmacêutica. Indicado principalmente para gorduras e vitaminas, nas concentrações entre 0,01 a 0,1%.

Figura 16

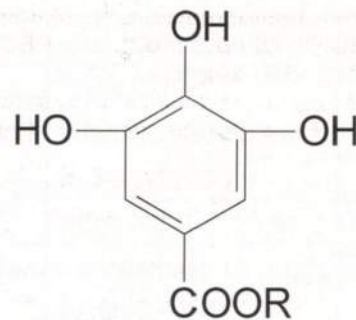
Estrutura química do di-terc-butilhidroxitolueno



Os ésteres do ácido gálico também possuem ampla utilização em farmácia. Particularmente, os derivados galato de etila e galato de propila são utilizados na Faixa de concentração entre 0,005 e 0,1%

Figura 17

Estrutura química dos derivados do ácido gálico.



Principais agentes quelantes

Metais ionizados e solubilizados na fórmula farmacêutica podem catalisar as reações de oxidação. Considerando-se que nem todos os antioxidantes são capazes de inibir a atividade catalítica dos metais, em vários casos, é necessário associar ao sistema de proteção os agentes quelantes, cuja função específica é a de sequestrar o íon metálico do meio de forma que ele não possa agir como catalisador.

Figura 18

Mecanismo de quelação do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA).

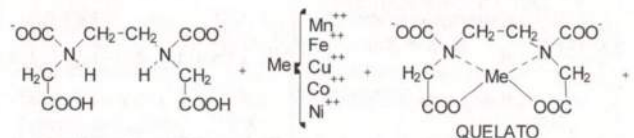


Figura 19

Mecanismo de quelação do ácido cítrico, com metais bivalentes.

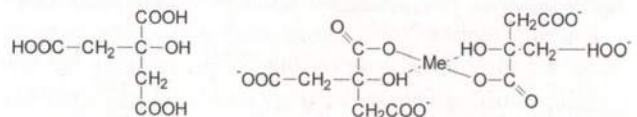


Figura 20

Quelato do ácido cítrico, com metais trivalentes.

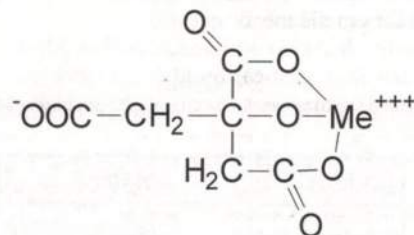
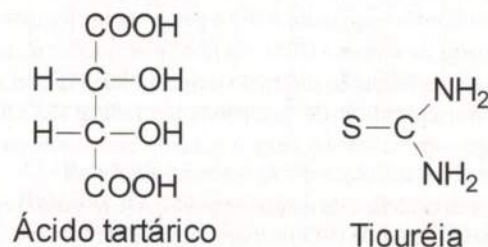


Figura 21

Outros agentes quelantes.



3 - INFLUÊNCIA DE AGENTES BIOLÓGICOS

Organismos e microrganismos vivos, do reino vegetal e animal, podem contaminar os medicamentos e, em muitos casos, levar à instabilização da forma farmacêutica. As contaminações mais frequentes incluem:

Insetos dos gêneros *ptnus*, *calandra* e *ascarideos*, os quais contaminam geralmente drogas simples, principalmente de raízes amiláceas ou mucilaginosas.

Bactérias dos gêneros *micrococcus*, *bacillus* e *vibrio* podem contaminar preparações líquidas e semi-sólidas, algumas vezes causando alterações na cor do medicamento.

As algas contaminam preparações líquidas e semi-sólidas, com menos frequência que as bactérias. As mais frequentes são as algas verdes (*protococcus* e *pleurococcus*) e algas azuis (*glococapsa*).

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. Produzem enzimas oxidantes e hidrolizantes, capazes de provocarem modificações nas características físicas, químicas e farmacológicas em medicamentos.

A escolha do conservante adequado vai depender da forma farmacêutica, da natureza química dos componentes da fórmula e do pH da preparação.

Entre os grupos de conservantes possíveis de utilização encontram-se:

Derivados alifáticos:

- Álcool etílico: É fungicida e fungistático na faixa de concentração de 15-17%, possuindo atividade anti-séptica a 70%.

- Glicóis: Glicerol 20-40%.

- Clorobutanol: Anti-séptico bacteriano na concentração de 0,5%.

- Ácidos alifáticos:

- Ácido fórmico e Ácido propiônico

Derivados aromáticos:

- Fenol e Cresol (o, m, p-metilfenol): anti-sépticos tópicos. Soluções injetáveis não esterilizáveis pelo calor concentração 0,5%). Possui uso limitado pelo odor e coloração.

- Éteres fenólicos do etileno e propilenoglicol. Possuem atividade antifúngica em concentrações menores que 1%.

- Ácido benzóico e benzoato de sódio também possuem atividade antifúngica na concentração de 1:10000. Possuem maior atividade em pH menor que 4,0

- Ésteres do Ácido p-hidroxibenzoico: São os mais utilizados na área farmacêutica. Suas designações genéricas são nipas, parasepts e parabenos. São antifúngicos em concentrações na faixa de 0,05 a 0,2%. A associação sinérgica envolve concentrações de 0,18% de nipagim e 0,02% de nipazol. São incompatibilidades com tensoativos, como os tweens, com gelatina e carboximetilcelulose sódica.

Figura 22

Estrutura geral dos ésteres do ácido p-hidroxibenzoico.

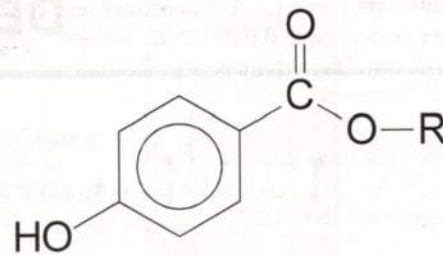


Tabela IX

Designações dos derivados do ácido p-hidroxibenzoico.

Designação	R
- Nipagim M	- Metílico
- Nipagim A	- Etilico
- Nipazol M	- Propílico
- Butil parasept	- Butílico

Outros conservantes:

- Cloreto de benzalcônio, usado em concentrações entre 1:500 a 1:10000

- Cetrimida usada em concentrações entre 1:5000 a 1:10000

- Timerosal (tiomersal) usado em concentrações entre 1:5000 a 1:50000

- Álcool benzílico usado em concentrações entre 0,5%

BIBLIOGRAFIA:

- TURCO, S.; KING, R.E. Sterile dosage forms, their preparation and clinical application. 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1997, 409 p.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. The theory and practice of industrial pharmacy. 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986, 902 p.
- BANKER, G.S.; RHODES, C.T. Modern pharmaceuticals. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1990, 888 p.
- OLSON, W.P.; GROVES, M.J. Eds. Aseptic pharmaceutical manufacturing. Prairie View: Interpharm, 1987, 430 p.
- D'AR, A. Tecnologia Farmaceutica. Zaragoza: Acribia, 1981, 366 p.
- BUDAVARI, S. Ed. The merck index. Rahway: Merck & Co, 1997, 1741 p.
- Handbook of pharmaceutical excipients. Washington: American Pharmaceutical Association & The Pharmaceutical Society of Great Britain, 1986, 375 p.
- Connors, K.A.; AMIDON, G.L.; STELLA, V.J. Chemical stability of pharmaceuticals. New York: John Wiley & Sons, 1986, 847 p.