

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

GUSTAVO PRATES DA CUNHA

DELINEAMENTO DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES DE VITAMINA C

CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.

GUSTAVO PRATES DA CUNHA

DELINEAMENTO DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES DE VITAMINA C

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado para obtenção de Farmacêutico
Generalista no curso de Farmácia da Universidade
do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Professor (a): Marilucia Rita Pereira.

CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.

DELINEAMENTO DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES DE VITAMINA C

Gustavo Prates da Cunha¹, Marilúcia Pereira²

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

² Professora Orientadora do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

E-mail: gustavoprates@hotmail.com

Introdução

Medicamentos efervescentes são definidos como evolução de bolhas de gás proveniente de um líquido, sendo resultado de uma reação química. A mistura efervescente tem sido utilizada medicinalmente por muitos anos, estando disponível desde o século XVIII e, foram posteriormente enumerados nos compêndios oficiais como forma de pó composto efervescente. Estes eram comumente conhecidos, comercialmente, como “Pós Seidlitz”. Os mesmos foram moderadamente popularizando-se durante os anos, juntamente com agregação de fármacos na preparação específica. (LIEBERMAN *et. AL.*, 1989).

Quando os equipamentos de compressão foram desenvolvidos, estes compostos efervescentes começaram a serem produzidos na forma de comprimidos, que ofereceram algumas vantagens sobre as demais formas farmacêuticas em pó, as quais se mantêm até os dias atuais. (LIEBERMAN *et. AL.*, 1989; LACHMAN *et. AL.*, 2001).

Comprimidos efervescentes são convenientes e fáceis de usar. Estes são concebidos para darem rapidamente origem a uma solução, com liberação de dióxido de carbono. Normalmente, os mesmos são preparados por compressão de fármacos com misturas de ácidos orgânicos e bases carbonadas como, por exemplo, ácido cítrico ou ácido tartárico e bicarbonato de sódio, respectivamente. Quando um comprimido

efervescente é colocado em contato com a água, inicia-se uma reação química entre o ácido respectivo e o bicarbonato de sódio para formar um sal de sódio do ácido, dióxido de carbono e água. A reação é bastante rápida estando completa ao fim de um minuto, ou menos. Além de possuírem capacidade de produção de soluções límpidas, estes comprimidos originam uma bebida carbonada com um sabor agradável que permite mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos. (LACHMAN *et. AL.*, 2001).

Uma grande variedade de comprimidos efervescentes foi formulada ao longo dos anos, medicamentos antiinflamatórios como ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, vitamínicos e a maioria dos antiácidos possuem esta forma farmacêutica. (LIEBERMAN *et. AL.*, 1989).

Para obter um medicamento estável e eficaz, cada tipo de forma farmacêutica exige um estudo cuidadoso das propriedades físicas e químicas do(s) fármaco(s) e excipiente(s). Essas propriedades, como solubilidade, tamanho do cristal, formas polimórficas, estabilidade no estado sólido e interações entre fármaco e excipientes, podem ter um efeito significativo sobre a disponibilidade fisiológica e a estabilidade física e química do fármaco. Mediante a combinação desses dados e de outros procedentes de estudos farmacológicos e biológicos, podem ser selecionados o fármaco e os excipientes que melhor se ajustem a formulação da forma farmacêutica escolhida. Embora a avaliação extensiva dessas propriedades nem sempre seja necessária para todos os tipos de formulação, algumas destas são reconhecidamente as mais importantes no delineamento e na fabricação de formas farmacêuticas dentre elas tem-se a análise de tamanho de partícula, análise reológica, moagem, tamisação, mistura, granulação e compressão. (AULTON, 2005).

A análise microscópica óptica pode ser utilizada para determinar a estrutura interna como forma de cristais ou amorfas. Assim como, pode-se determinar a morfologia das partículas, como agulhas, prismáticos, piramidais, lamelares. (LACHMAN *et. AL.*, 2001; JATO, 2001, FLORENCE *et. AL.*, 2003).

A caracterização de uma forma sólida implica em definir a estrutura interna da partícula e descrever a forma do cristal. (LACHMAN *et. AL.*, 2001).

A morfologia da partícula cristalina pode influir na facilidade de comprimir e na propriedade de fluidez do pó. Cristais de placa de tolbutamida, por exemplo, causam o entupimento da máquina de compressão, estes problemas não ocorrem com cristais de tolbutamida em outros hábitos morfológicos. (FLORENCE *et. AL.*, 2003).

A forma do cristal e a estrutura interna de um fármaco podem afetar as propriedades físico-químicas que incluem desde a capacidade de escoamento, solubilidade até a estabilidade química. O poliformismo é a capacidade que um elemento, ou composto, tem para cristalizar adotando mais do que uma forma cristalina com estruturas internas diferentes, podendo ter impacto sobre a biodisponibilidade do fármaco e programa de desenvolvimento. (LACHMAN *et. AL.*, 2001).

As três operações unitárias que são etapas habituais na elaboração de formas farmacêuticas, e enfatizam a importância na tecnologia farmacêutica das características granulométricas e as propriedades reológicas de pós ou granulados são moagem, tamisação e mistura. (JATO, 2001).

Poucas materiais-primas usadas na produção de medicamentos existem com tamanho adequado, pelo que, a redução do tamanho das partículas ocorre a determinado passo durante a produção de uma forma farmacêutica. A moagem é uma operação mecânica de redução de tamanho de partículas dos sólidos. A mistura de várias matérias-primas de uma formulação é mais fácil e mais uniforme se as partículas das mesmas forem aproximadamente do mesmo tamanho, conduzindo uma maior uniformidade da dose. (LACHMAN *et. AL.*, 2001).

A tamisação é a técnica de separação de partículas em menor escala, proporcionando a padronização e a uniformidade das partículas. Quando se procede a tamisação de um pó que apresenta uma determinada distribuição de tamanho de partículas, a abertura quadrangular da malha do tamis que correspondente ao diâmetro da partícula, será separada. (JATO, 2001, AULTON, 2005).

A mistura pode ser definida como uma operação unitária que tem por objetivo trabalhar dois ou mais componente, a princípio segregados, de modo que cada unidade (partícula, molécula, etc.) de cada um dos componentes passe a entrar em contato o mais próximo possível com as unidades de outro componente. (AULTON, 2005)

O objetivo da operação de mistura de pós é criar um produto com distribuição homogênea dos constituintes da formulação o que é essencial para obtenção de doses em diferentes formas farmacêuticas. (THOMPSON, 2006).

Quando aplicados a mistura de sólidos, os fatores que descrevem a morfologia das partículas proporcionam um índice numérico relacionado com o grau de mistura, velocidade de escoamento, velocidade de segregação, ângulo de repouso e outras características estáticas e dinâmicas. No entanto, as limitações, bem como os atributos da morfologia das partículas devem ser entendidas. (LACHMAN *et. AL.*, 2001).

A diferença entre o tamanho de partículas dos componentes de uma formulação é, na prática, a principal causa de segregação na mistura de pós. As partículas menores tendem a cair dentro dos espaços vazios existentes entre as partículas maiores, deslocando-se, dessa maneira, para o fundo a massa. Esse fenômeno é denominado segregação por percolação. (AULTON, 2005).

Junto com as propriedades de mistura e compressão, a fluxibilidade de um pó é uma propriedade de importância crítica na produção de formas farmacêuticas.

Entre algumas razões que justificam a produção de pós farmacêuticos com fluxo livre é a resistência ao movimento de partículas para a alimentação de abastecimento das máquinas de compressão, permitindo um empacotamento das partículas, influenciando o peso do comprimido. (LACHMAN *et. AL.*, 2001).

O fluxo de pós é afetado por alterações do tamanho e morfologia da partícula, densidade, carga eletrostática, e umidade adsorvida a sua superfície e pode surgir durante o processamento, ou a formulação. Como resultado o fármaco que apresenta um fluxo fácil, pode-se tornar coesivo durante o desenvolvimento, o que implica a mudança da estratégia de desenvolvimento. (LACHMAN *et. AL.*, 2001).

Quando examinadas as propriedades de fluxo de um pó é vantajoso poder quantificar o tipo de comportamento. Diversos métodos de medições são realizados em leitos de pó estático como o ângulo de repouso, índice de Carr e o fator de Hausner. (AULTON, 2005).

Em muitos aspectos, os princípios aplicados no desenvolvimento de comprimidos efervescentes são os mesmos aplicados para comprimidos convencionais, tais como mistura, granulação de pó, compressão, e equipamentos. (LIEBERMAN *et. AL.*, 1989).

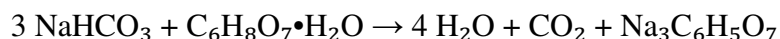
As matérias-primas devem ser compressíveis através das propriedades inerentes das matérias-primas, da utilização de excipientes ou processamento especializado para conferir as propriedades de compressão desejada. Uma propriedade das matérias-primas escolhidas para uso em comprimidos efervescentes, talvez mais importante do que para os comprimidos convencionais, é a umidade. A umidade é uma preocupação fundamental na formulação das formas farmacêuticas, sendo ampliada na elaboração e produção de um comprimido efervescente, pois o excesso de umidade promoverá a prematura reação do sistema efervescente, que permitirá a liberação de dióxido de carbono levando a manchas nos comprimidos, mudança na dureza, desintegração e dissolução dos comprimidos. A reação também pode ocorrer, em menor grau, na

presença de pequenas quantidades de água vinculada ou adsorvida em matérias-primas utilizadas na formulação. Se essa reação ocorrer depois que o comprimido é produzido e embalado, promoverá a prematura reação do sistema efervescente e os comprimidos desintegram-se, tornando-os fisicamente instáveis. Por esta razão, uma importante propriedade química das matérias-primas utilizadas em comprimidos efervescentes é o teor de higroscopicidade. Assim como no desenvolvimento tecnológico do medicamento deve-se eliminar ou minimizar a quantidade de água disponível para impedir a reação prematura da efervescência. Em contrapartida, a alta hidrossolubilidade é uma importante propriedade das matérias primas na formulação de comprimidos efervescentes. Se os componentes do comprimido não forem solúveis em água, a reação efervescente não ocorrerá e o comprimido não desintegrará rapidamente. Substâncias solúveis de baixa dissolução acarretam em uma lenta desintegração. Na obtenção de uma solução límpida, o fármaco que é incorporado no comprimido tem que ser solúvel em meio neutro ou ligeiramente alcalino e, qualquer outro excipiente para facilitar a compressão do material deve ser solúvel em água. (LIEBERMAN *et. AL.*, 1989; AULTON, 2005, WELLS, *et. AT.*, 1997).

A acidez para a reação efervescente pode ser obtida a partir de três fontes principais: ácidos, anidridos ácidos e alguns sais ácidos. Em princípio, qualquer ácido poderia produzir efervescência, porém as fontes tradicionais de matérias-primas ácidas são os ácidos orgânicos, ácido cítrico e tartárico, em proporção de 1:2. A razão pela qual se usa uma mistura de ácidos é porque as partículas de ácido cítrico são relativamente mais duras e densas que as partículas de ácido tartárico. Por esse motivo, ao serem adicionadas à água, as partículas de ácido cítrico tendem a ir para o fundo do recipiente, produzindo borbulhas que se propagam do fundo para a superfície, dissolvendo-se de modo mais lento e produzindo uma efervescência mais lenta e controlada. Já as partículas de ácido tartárico tendem a ficar mais na superfície, reagindo rapidamente, produzindo uma efervescência rápida e intensa. Estes dois efeitos combinados provocam no paciente uma “sensação de efetividade”, além de propiciar uma mistura homogênea do fármaco. (PALUDETTI, 2007; SWARBRICK, 2007).

Segundo Ansel (2000) para desenvolver a formulação é necessário calcular a quantidade de cada componente para a preparação da base efervescente. Utilizando-se como referência a mistura de ácido cítrico: ácido tartárico: bicarbonato de sódio nas proporções de 1:2:3,4, respectivamente, tem-se que para cada uma molécula de ácido

cítrico são necessárias três moléculas de bicarbonato de sódio, conforme cálculo estequiométrico abaixo:



Assim, será necessário um peso molecular de 252 g (3 x 84) de bicarbonato de sódio para reagir com um peso molecular de 210 g do ácido cítrico. Fazendo uma proporção para 1 grama de ácido cítrico será necessário 1,2 g de bicarbonato, conforme cálculo abaixo:

$$\begin{array}{r} 210\text{g (ácido cítrico)} \text{ ---- } 252\text{g (bicarbonato de sódio)} \\ 1\text{g (ácido cítrico)} \text{ ---- } X \text{ (bicarbonato de sódio)} \\ X = 1,2\text{g} \end{array}$$

Para que ocorra a reação completa entre o ácido tartárico ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$) e bicarbonato de sódio (NaHCO_3) são necessários duas moléculas de bicarbonato de sódio para uma molécula de ácido tartárico (ANSEL, 2000), conforme cálculo estequiométrico abaixo:



Assim, será necessário um peso molecular de 168 g (2 x 84) de bicarbonato de sódio para reagir com um peso molecular de 150 g do ácido tartárico. Fazendo uma proporção para 2 gramas de ácido tartárico será necessário 2,24 g de bicarbonato, conforme cálculo abaixo:

$$\begin{array}{r} 150\text{g (ácido tartárico)} \text{ ---- } 168\text{g (bicarbonato de sódio)} \\ 2\text{g (ácido tartárico)} \text{ ---- } X \text{ (bicarbonato de sódio)} \\ X = 2,24\text{g} \end{array}$$

Portanto, 1,2 g e 2,24 g de bicarbonato de sódio, são requeridos para reagir com 1g e 2g de ácido cítrico e ácido tartárico. Como é desejado deixar uma pequena

quantidade do ácido sem reagir para melhorar o sabor, $2,24\text{g} + 1,2\text{g} = 3,44\text{g}$, somente 3,4 de bicarbonato de sódio serão usados. (ANSEL, *et. AL.*, 2000)

Visto que, qualquer ácido pode produzir a reação efervescente e a formulação estabelece o ácido ascórbico como fármaco. O ácido ascórbico pode ser usado como fonte de ácido. A velocidade de liberação de dióxido de carbono de uma mistura de ácido ascórbico e bicarbonato de sódio são comparáveis com a produzida pelo ácido cítrico em combinações com o bicarbonato de sódio. (SWARBRICK, 2007).

De acordo com a teoria do Lowry-Bronsted para ácidos e bases, um ácido é uma substância doadora de prótons e uma base é uma substância que recebe prótons. Nesta definição, um "ácido é um composto que pode doar um próton, e uma base é um composto que pode receber um próton". Em consequência, uma reação ácido-base é a eliminação de um íon hidrogênio do ácido e sua adição à base. Isto não se refere à eliminação de um próton do núcleo de um átomo, o que requereria níveis de energia não alcançáveis através da simples dissociação dos ácidos, senão a eliminação de um íon hidrogênio (H^+). (FLORENCE *et.al.*, 2003).

A eliminação de um próton (íon hidrogênio) de um ácido produz sua base conjugada, que é o ácido com um íon hidrogênio eliminado, e a recepção de um próton por uma base produz seu ácido conjugado, que é a base com um íon hidrogênio adicionado. (CLAYDEN *et. al.*, 2000). Desta forma, ácidos e bases conjugadas estão sujeitos a um equilíbrio, podendo serem expressos pela constante de equilíbrio, k_a e k_b respectivamente. K_a é variadamente chamada como constante de ionização, de dissociação ou de acidez para um ácido fraco. O logaritmo negativo de pK_a , analogamente ao logaritmo negativo da concentração hidrogeniônica chamada de pH. Sendo, $pK_a = -\log K_a$. Similarmente, a constante de dissociação ou de basicidade para uma base fraca é $pK_b = -\log K_b$. (FLORENCE *et. al.*, 2003).

Os valores de pK_a e pK_b possibilitam de uma maneira conveniente a comparação da força de ácidos e bases fracos. Quanto mais baixo o valor de pK_a , mais forte o ácido. E quanto mais baixo o pK_b , mais forte a base. (FLORENCE *et. al.*, 2003).

Diversas moléculas ácidas são capazes de doar mais de um próton, estes compostos são chamados de ácidos polipróticos, por exemplo, o ascórbico, o cítrico e o tartárico. Da mesma forma, uma base poliprótica é capaz de receber dois ou mais prótons. Cada estágio da dissociação pode ser representado por um expressão de equilíbrio e, conseqüentemente, cada um tem valor distinto de pK_a e pK_b . (FLORENCE *et. AL.*, 2003).

O ácido cítrico, por exemplo, ocorre três estágios, deste modo possui constantes de dissociações distintos, $pK_a 1 = 3,128$; $pK_a 2 = 4,761$; $pK_a 3 = 6,396$, sendo que o pH 2,2 (1% p/v em solução aquosa). Assim como o ácido tartárico, que possui dois estágios, $pK_a 1 = 2,93$; $pK_a 2 = 4,23$, pH 2,2 (1,5% p/v solução aquosa) e o ácido ascórbico, que também possui dois estágios, $pK_a 1 = 4,17$; $pK_a 2 = 11,57$, pH = 2,1-2,6 (5% p/v solução aquosa). (ROWE, *et. AL.*, 2009)

Uma comparação entre a formação de dióxido de carbono de comprimidos efervescentes com base ácido cítrico anidro, ácido ascórbico e ácido tartárico, e bicarbonato de sódio em proporções estequiométricas, indicaram que o ácido ascórbico e ácido cítrico anidro comportaram-se de forma semelhante. Contudo, o ácido tartárico formou uma quantidade maior de dióxido de carbono, mas o tempo de desintegração foi maior. (SWARBRICK, 2007).

Os excipientes presentes na formulação têm um importante papel permitindo que a operação de compressão ocorra satisfatoriamente e assegurar que os comprimidos sejam obtidos com qualidade especificada. Contudo, um excipiente pode influir de diversas maneiras nas propriedades de um material particulado ou comprimido, refletindo na fluidez, uniformidade de conteúdo, lubrificação, assim como, na dureza, friabilidade, dissolução. Várias substâncias usadas na formulação de comprimidos podem, por esta razão, ser entendidas como multifuncionais. (AULTON, 2005).

Durante a preparação dos materiais a comprimir, é usual recorrer à granulação, já que esta se trata de uma operação que visa, essencialmente, o aumento da massa unitária das partículas, permitindo o enchimento mais adequado da matriz da máquina compressora. Esta operação pressupõe a calibração do material granulado, para que as suas propriedades de escoamento sejam constantes e o produto fabricado apresente as características de homogeneidade adequadas. (PRISTA *et. al.*, 2002).

Cuidados devem ser tomados para manter o controle adequado do processo de granulação em formulações efervescentes. A etapa de granulação com solventes que contenham água, a reação efervescente iniciará. Quando a etapa de granulação é realizada com solventes sem a presença de água, nenhuma reação efervescente ocorrerá desde que a formulação esteja seca e o processo realizado em baixa umidade atmosférica. No entanto, o ácido cítrico, em parte, irá dissolver em etanol ou isopropanol, e funcionar como ligante, quando o solvente é evaporado. (SWARBRICK, 2007).

As matérias-primas ácidas e básicas da formulação efervescente podem ser granuladas separadamente. Em separado pode ser utilizado uma mistura com água (água de cristalização do ácido cítrico, água (vapor ou líquida)), etanol (possivelmente diluído com água), isopropanol ou outros solventes. (SWARBRICK, 2007).

A compressão dos pós ou granulados é usada para descrever a situação em que mesmos são submetidos a uma força mecânica, que permiti a coesão do material particulado um espécime sólido, poroso e de geometria determinada, formando o comprimido. (LACHMAN *et. al.*, 2001; AULTON, 2005).

Alguns comprimidos efervescentes são produzidos com sucesso por compressão direta (por exemplo, o ácido acetilsalicílico). Compressão direta normalmente requer cuidado na formulação para conseguir uma boa fluidez e misturas homogêneas compressíveis. Formulações efervescentes apresentam os mesmos problemas que convencionais produtos em compressão direta. (SWARBRICK, 2007).

As matérias-primas devem ser compressíveis através das propriedades inerentes das mesmas. A utilização de excipientes é comumente requerida para conferir as propriedades de compressão desejada. Uma propriedade das matérias-primas escolhidas para uso em comprimidos efervescentes, talvez mais importante do que para os comprimidos convencionais é a adsorção de umidade da formulação. (SWARBRICK, 2007; AULTON, 2005).

O dióxido de silício coloidal (Aerosil® 1%), devido ao seu pequeno tamanho de partícula e sua específica área de superfície, concede as características desejáveis para melhorar as propriedades de fluxo de pós ou grânulos para a compressão. (ROWE, *et. AL.*, 2009).

A fabricação de comprimidos efervescentes exige controle cuidadoso de fatores ambientais. O máximo de 25 % de umidade relativa, a uma temperatura ambiente controlada de 25° C ou menos, é geralmente suficiente para evitar problemas causados pela umidade atmosférica. (SWARBRICK, 2007).

O objetivo da pesquisa é delinear uma formulação efervescente de vitamina C, com qualidade reprodutível em grande escala. Tendo em vista, que não existe medicamento efervescente como referência.

Materiais e Métodos

Matérias-primas

Ácido ascórbico (Delaware, Brasil), ácido cítrico anidro (Delaware Alemanha), ácido tartárico (Delaware, Brasil), bicarbonato de sódio (Delaware, Brasil, dióxido de silício coloidal (Delaware, Alemanha), sacarina sódica (Natural Pharma, China), sacarose (Delaware, Brasil), corante amarelo crepúsculo solúvel (Delaware, Brasil), flavorizante de laranja (Delaware, Brasil), cloreto de sódio (Delaware, Brasil).

Equipamentos

Balança semi-analítica (Gehaka, modelo Ag 200); Misturador em V (Lemaq); Tamis (Granutest, Malha 42mm); Máquina de compressão (monopress LM-1- Lemaq); Granulador oscilante (Lemaq), Misturador Sigma (Usi ram) e Estufa (Quimis), Microscopio óptico (Zeiss).

Métodos

Análise por microscopia óptica

Para utilizar a microscopia óptica é necessário acondicionar a amostra, depositando uma alíquota em uma lâmina com a sobreposição de uma lamínula a ser observada pelo microscópio. (JATO, 2001). As amostras preparadas para análise por microscopia óptica convencional devem ser adequadamente dispersas sobre a lâmina de modo apropriado, distinguindo as partículas individuais de interesse, evitando assim, a análise de partícula aglomeradas. (AULTON, 2005).

Desenvolvimento da formulação de comprimidos efervescente

Foi desenvolvida uma formulação de medicamento efervescente de Vitamina C, com base em medicamentos já existentes no mercado farmacêutico brasileiro e na literatura especializada, de acordo com as propriedades físico-químicas das matérias-primas e avaliação estequiométrica.

O peso médio foi proposto com base no medicamento Redoxon® da indústria farmacêutica Bayer, classificado como medicamento efervescente mais vendido no Brasil.

Análise reológica

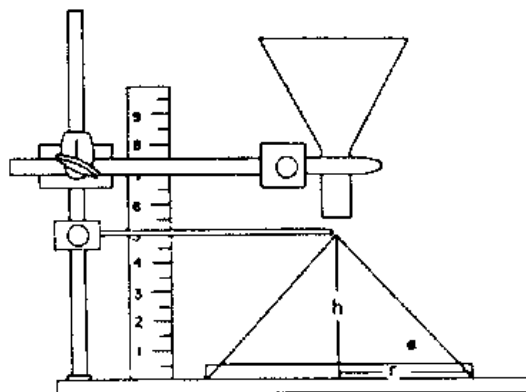
Para a análise reológica foi utilizado à determinação do ângulo de repouso e o fator de Hausner, visando à avaliação das propriedades de fluxo das formulações propostas e, a determinação do índice de Carr que visa a avaliação da compressibilidade das mesmas formulações, antes e após a granulação por via úmida.

O ângulo de repouso é medido quando um pó ou material granulado corre livremente através de um orifício sobre uma superfície plana e o material depositado forma uma estrutura cônica. (JATO, 2001). A determinação do ângulo de repouso estático do cone formado foi realizada conforme este método, baseado na altura fixa do funil, montado conforme Figura 01. (PRISTA *et. al.*, 2002). O ângulo de repouso foi calculado pela tangente e arc tangente do ângulo do cone, conforme equação apresentada no Esquema 01:

$$\text{Tan } \varnothing = \frac{h}{r}$$

Esquema 01: Equação do ângulo de repouso

Figura 1: Método para a determinação de ângulo de repouso



Fonte: (PRISTA *et. al.*, 1991).

Considera-se que um pó tem boas propriedades de fluxo quando possui ângulo de repouso de acordo com a tabela 01.

Tabela 1: ângulo de repouso

Ângulo de repouso	Tipo de Fluxo
< 20	Excelente
20 - 30	Bom
30 - 34	Tolerável*
> 40	Muito fraco

Fonte: (AULTON, 2005)

* Pode ser melhorado com a adição de um deslizante.

Para a determinação do índice de Carr e fator de Hausner faz-se necessário a determinação da densidade aparente e compactada.

A determinação da densidade aparente e compactada pode ser utilizada para a previsão de compressibilidade dos materiais a comprimir, já que se sabe que esta grandeza, e principalmente a sua variação em função do número de batimentos, está diretamente relacionada com a facilidade de compressão e fluxo de pós ou granulada. (PRISTA *et. AL.*, 2002).

A densidade aparente consiste na leitura do volume aparente efetuada após a transferência de 3 g de amostra, para uma proveta graduada de 10 mL, após 4 -5 batidas em superfície lisa. A densidade compactada é obtida pela leitura do volume da proveta graduada de 10 mL, após 20 batidas, de igual força, sobre uma superfície lisa. (ANSEL, 2000). Ambas as densidades, aparente e compactada, utilizam a fórmula da densidade conforme apresentado no Esquema 02.

$$D = \frac{m}{v} \text{ g / mL}$$

Esquema 02: Fórmula da densidade.

O Índice de Carr exprime em forma percentual a capacidade de compatibilidade ou compressibilidade de um pó ou granulado. O resultado é determinado pelo Esquema

03, tendo como indicativo de boa característica de compressão os valores que sejam inferiores a 15 %, ao contrário dos produtos em que aquele valor é superior a 25 %. (PRISTA *et, AL.*, 2002)

$$I_{carr}(\%) = \frac{d_{comp} - d_{ap}}{d_{ap}} \times 100$$

Esquema 03: Fórmula do Índice de Carr

O Fator de Hausner foi desenvolvido para avaliar a fluidez de um pó ou granulado, pela comparação da densidade aparente e compactada, o resultado é determinado a partir de cálculos obtidos através da fórmula descrita no Esquema 04. Os padrões de referência para Fator de Hausner são valores menores que 1,25 indicam bom fluxo; valores maiores que 1,5 indicam fluxo ruim; valores entre 1,25 e 1,5 exigem a adição de lubrificantes para melhorar o escoamento. (AULTON, 2005).

$$FH = \frac{d_{comp}}{d_{ap}}$$

Esquema 04: Fórmula do Fator de Hausner

Granulação por via úmida

Para o desenvolvimento de granulado por via úmida, a formulação proposta foi separada em dois procedimentos, buscando a união dos ácidos, aroma e corante, sendo chamada de Granulado 01 (Tabela 02) e, a outra contendo o bicarbonato, sacarina e sacarose, sendo chamada de Granulado 02 (Tabela 03). Como líquido de granulação foi utilizado uma composição contendo 40 mL de etanol 99° GL e 08 g de polivinilpirrolidona K-30 (PVP K- 30), preparado por simples mistura entre os componentes, para cada proposta de granulado.

Tabela 02: Fórmula do Granulado 01:

	100 g
Ácido ascórbico	31,75
Ácido cítrico anidro	9,98
Ácido tartárico	19,96
Aroma de laranja	2,05

Corante amarelo	0,06
-----------------	------

Tabela 03: Fórmula do Granulado 02:

	100 g
Sacarina sódica	1,13
Sacarose	1,13
Bicarbonato de sódio	33,94

Ambos os granulados foram preparados a partir de seus componentes previamente pesados, triturados e misturados em misturador em V. Os pós foram colocados em misturador sigma e umedecidos com o líquido de molhagem. Após foram retirados e transferidos para o granulador oscilante contendo um tamis malha 2.0 mm. Os granulados obtidos foram recolhidos em bandejas de inox e levados ao processo de secagem, a uma temperatura de 40°C, por aproximadamente 24h.

Compressão

Comprimidos de Vitamina C, contendo 1000 mg de fármaco, foram preparados através de compressão direta (Formulação 01), que consiste em ácido ascórbico, aroma de laranja, corante amarelo crepúsculo, sacarina sódica, sacarose, aerosil(1%) e base efervescente. Com etapa prévia de granulação (Formulação 02), consiste em ácido ascórbico, aroma de laranja, corante amarelo crepúsculo, sacarina sódica, sacarose, cloreto de sódio (5%) e base efervescente. Inicialmente, foram feitos os cálculos para obtenção de uma massa total de 200 mg por comprimido, perfazendo um total de matéria prima suficiente para produzir 1200 comprimidos como lote inicial para cada formulação. Em seguida, todas as matérias-primas da formulação foram pesadas em balança semi-analítica e, submetidas a um tratamento prévio com as etapas de moagem e tamisação, utilizando um gral de porcelana e tamis (malha 42 mm), respectivamente. Na seqüência, as mesmas foram misturadas em minimisturador em V por 30 minutos e velocidade alta. Para a formulação 2 foi realizada a etapa de granulação por via úmida antes da mistura. Após realizou-se a compressão em uma máquina compressora

(Monopress LM-1), utilizando-se conjunto de matrizes e punções bicôncavos de 7 mm de diâmetro. O punção inferior foi ajustado para peso médio do comprimido de 200 mg.

Resultados e Discussão

A análise morfológica por microscopia óptica obtida das matérias-primas caracteriza-se por cristais irregulares e, aparentemente, de tamanhos variados em cada uma das amostras das matérias-primas, caracterizando heterogeneidade, conforme Figura 01.

As partículas cristalinas e irregulares apresentam comportamento de difícil mistura, embora após o procedimento, a mistura tende a manter-se estável. Contudo, as etapas de moagem e tamisação são necessárias na tentativa de uniformizar tamanho.

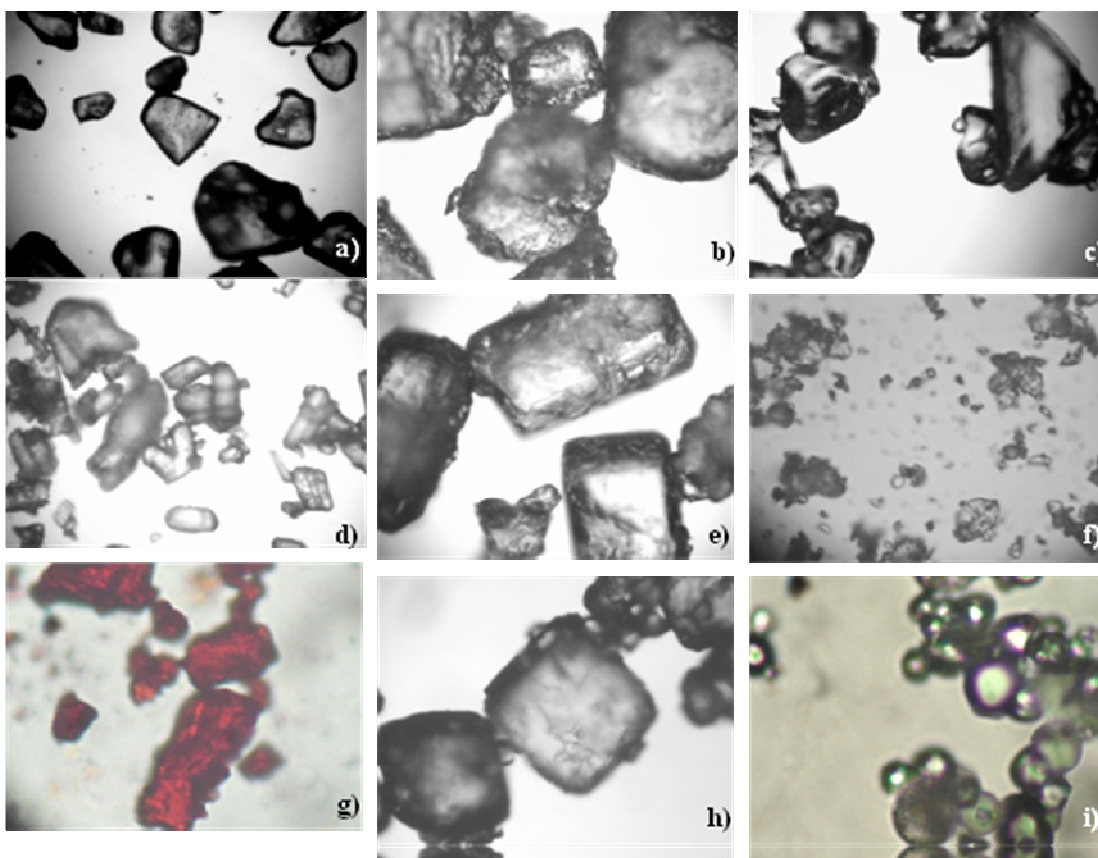


Figura 01: Microscopia óptica de ácido ascórbico (a; 50x); ácido cítrico (b, 50x); ácido tartárico (c, 100x); bicarbonato de sódio (d,100x); sacarose (e, 100x); sacarina sódica (f, 400x); corante amarelo (g, 400x); cloreto de sódio (h, 50x); aroma de laranja (i, 400x).

Na busca de medicamentos efervescentes contendo vitaminas no mercado brasileiro que seguem as determinações para registro conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) observou-se que, segundo normas desta agência, estes medicamentos são organizados com base na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 132, de 29 de maio de 2003, onde se define que tais medicamentos são registrados como medicamentos específicos. Dependendo de suas dosagens, os mesmos são registrados como medicamentos ou como suplemento alimentar. Concentrações maiores que 1 g de vitamina C classifica o produto como medicamento específico.

Nas listas de medicamentos de referência disponibilizados pela ANVISA, não consta comprimidos efervescentes contendo vitamina C, o que dificulta a possibilidade de desenvolvimento de medicamento contendo vitamina C com a característica de medicamento similar ou genérico.

Segundo informações estatísticas geradas pelo IMS Health (2010), observou-se que o medicamento Redoxon® produzido pela Indústria Farmacêutica Bayer ocupa o 29º lugar no ranking dos medicamentos mais vendidos no mercado farmacêutico brasileiro e o 1º lugar dos mais vendidos entre os medicamentos efervescentes.

Foram adquiridos comprimidos efervescentes da marca Redoxon® com a composição de 1g de vitamina C (ácido ascórbico). A partir destes foram avaliados os seguintes itens: formulação e peso médio dos comprimidos.

A fórmula do Redoxon® possui os seguintes componentes: ácido ascórbico, ácido cítrico, bicarbonato de sódio, ciclamato de sódio, sacarose, aroma de laranja, aroma de limão, cloreto de sódio e corante amarelo de quinolina. Quanto ao peso médio se obteve como resultado o valor de 3,15 g, desta forma, a quantidade descrita do fármaco (vitamina C) de 1 g corresponde a 31,75 % e, o peso restante, 2,15 g, considera-se de base efervescente e demais excipientes (68,75 %).

Foi projetado um peso de 200 mg para cada comprimido obtido, sendo um peso muito abaixo do que o esperado para um comprimido efervescente, tendo como explicação para esta adequação às condições da máquina compressora monopress LM-

1, com o conjunto de punções e matriz (bicôncava; 7 mm), existentes no laboratório de tecnologia farmacêutica da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

As definições das concentrações de cada componente da formulação foram realizadas baseando-se na dose padrão para vitamina C e para os excipientes, seguindo-se as informações obtidas em literatura especializada. Desta forma, obteve-se 31,75 % deste peso de vitamina C (63,5 mg) e 68,25 % de base efervescente e demais excipientes (136,5 mg), para um comprimido de 200 mg. A partir das quantidades propostas para os excipientes (sacarina, sacarose, aroma de laranja e amarelo crepúsculo) determinou-se a quantidade de 127,78 mg de base efervescente.

A formulação efervescente do medicamento Redoxon® propõe a combinação ácido cítrico e bicarbonato de sódio como base efervescente para o desenvolvimento dos comprimidos. Optou-se por uma combinação de dois ácidos, o cítrico e o tartárico e, uma base, o bicarbonato de sódio. A determinação da base efervescente com o acréscimo de ácido tartárico na composição foi baseada na proposta formulada por Ansel (2000).

A opção da mistura do ácido cítrico e tartárico devem-se ao fato de que partículas mais densas do ácido cítrico tendem a ir para o fundo do recipiente, produzindo uma efervescência mais lenta e controlada, quando colocadas à água, enquanto as partículas mais leves do ácido tartárico flutuam na superfície, produzindo uma efervescência mais rápida e intensa.

Ansel (2000) cita que uma base efervescente com eficiência deve estabelecer a proporção de 1:2:3,4 de ácido cítrico, ácido tartárico e bicarbonato de sódio, respectivamente, de acordo com avaliação estequiométrica destes compostos em conjunto.

O cálculo para formulação requer 127,78 mg de base efervescente. A quantidade de cada componente pode ser calculada da seguinte forma:

A partir da proporção de 1:2:3,4 temos um total de 6,4. O total de 6,4 representa 100 % da base efervescente, em relação a proporção apresentada anteriormente, desta forma, 15,625 % será de ácido cítrico, 31,25 % será de ácido tartárico e 53,125 % será de bicarbonato de sódio, conforme Tabela 04 abaixo.

Tabela 04: Fórmula da base efervescente

Matéria-prima	Quantidade (%)
Ácido cítrico anidro	15,625

Ácido tartárico	31,25
Bicarbonato de sódio	53,125

Fonte: o autor.

Sendo assim, com base efervescente definida, a formulação com a adição de excipientes como edulcorantes, corantes e aroma em peso médio de 200 mg é descrita de acordo com a Tabela 05:

Tabela 05: Formulação efervescente de um comprimido de vitamina C com 200 mg.

	Percentual	200 mg
Ácido ascórbico	31,75	63,50
Sacarina sódica	1,13	2,26
Sacarose	1,13	2,26
Aroma de laranja	2,05	4,10
Corante Amarelo	0,05	0,1
Base efervescente	63,89	127,78

Foram feitos os cálculos para obtenção de uma massa total de 200 mg por comprimido, perfazendo um total de matéria prima suficiente para produzir 1200 comprimidos como lote inicial.

Duas propostas de formulações foram desenvolvidas a partir da composição efervescente. A Formulação 01 teve como objetivo a obtenção de comprimidos por compressão direta com adição de dióxido de silício coloidal (Aerosil®, 1 %). A Formulação 02 empregou-se etapa prévia de granulação, adicionando o lubrificante cloreto de sódio. De acordo com Swarbrick (2007), o cloreto de sódio 5 % de concentração é uma boa opção de lubrificante em formulações efervescentes.

A partir da definição de formulações ambas foram pesadas, tamisadas e levadas ao processo de mistura.

Ao submeter-se a Formulação 01 no misturador em V por 30 minutos em velocidade alta, devido à presença de corante, aparentemente, mostrou-se uma mistura homogênea, embora se faça necessário seguir com controle de qualidade desta, a partir de um doseamento de vitamina C, que devido ao curto tempo de desenvolvimento para este estudo não foi possível realizá-lo. Já para a Formulação 02, observou-se que não foi

possível obter uma mistura homogênea, pois visualmente observou-se que o Granulado 01 apresentou-se com tamanho de grânulo superior ao grânulo obtido no Granulado 02.

Observando a microscopia óptica das matérias-primas que compõe o Granulado 01, visualizou-se que as partículas do ácido ascórbico (a, 50x), ácido cítrico (b, 50x) e ácido tartárico (c, 100x), possuem cristais irregulares com dimensão maior quando comparado as imagens das outras matérias-primas. O corante amarelo (g, 400x) possui cristais irregulares em tamanho menor, assim como o aroma de laranja (i, 400x) caracteriza por cristais na forma esférica. Já o granulado 2, o bicarbonato de sódio (d, 100x) caracterizou-se por cristais irregulares pequenos, assim como a sacarina (f, 400x) e, a sacarose (e, 100x) apresentou-se como cristais irregulares maiores.

O processo de moagem e tamisação não caracterizou a padronização e a uniformidade das partículas, acarretando em grânulos do Granulado 01, relativamente maiores, que o Granulado 02. Em conseqüência, os grânulos menores escoaram sobre os espaços dos grânulos maiores, inviabilizando a homogeneidade da mistura, como podemos observar os pontos brancos representados na Figura 02 abaixo:



Figura 02: Mistura do Granulado 01 (cor laranja) e o Granulado 02 (cor branca).

Fonte: o autor

A importância da formação de granulados com componentes ácidos e granulados com componentes básicos, foi devido à necessidade de separar ácido e base evitando assim o início da efervescência antes da obtenção dos comprimidos, pois ambas as matérias-primas são higroscópicas.

O laboratório de Tecnologia Farmacêutica utilizado, por ser um laboratório ensino não possui um sistema adequado de controle da umidade relativa do ar e, nem um sistema de refrigeração adequada o que acarretou em dificuldades em relação a umidade, onde foi observado no momento da produção uma umidade de 60 % UR. Sabendo que o padrão necessário para uma boa produção de comprimidos efervescente é de uma umidade relativa de 25 % UR.

A análise reológica através do estudo do ângulo de repouso para a Formulação 01, com tamisação (42 mm) apresentou um ângulo de repouso de 26,65°, o que indicou um bom fluxo do pó para compressão. O resultado do ângulo de repouso da formulação 02 é de 28,97°, classificando-o como bom fluxo.

A análise reológica através do Índice de Carr da Formulação 01 teve como resultado em percentual de 3,39 % e, para a Formulação 02 teve como resultado 2,26 %, o que indica excelente fluxo para ambas formulações, por estar em nível inferior a 15 %, conforme Aulton (2005).

O cálculo para Fator de Hausner indica um resultado de 1,03 para a da Formulação 01 e 1,02 para a Formulação 02. Ao analisar o Fator de Hausner, de acordo com Prista (2003), constata-se o resultado de excelente fluxo do pó, por estar em nível inferior a 1,25.

Foi utilizado o desumidificador ARSEC/modelo 250, durante um período de 24 h, para a redução da UR a níveis propícios para a produção. No entanto, os níveis de UR atingiam 65 % UR, impedindo que a máquina compressora funcionasse corretamente. A formulação efervescente adsorveu quantidades substanciais de água, estimulando o início da reação efervescente, mesmo que em pequena proporção, provocando o travamento do punção inferior da máquina compressora pelo motivo de formação de uma massa da composição no punção, impossibilitando a produção de comprimidos.

Conclusão

Os resultados obtidos, para o delineamento da forma farmacêutica efervescente, nesta pesquisa, permitem concluir que:

A análise microscópica óptica das partículas das matérias-primas utilizadas na formulação efervescente apresentou características físicas de tamanhos variados em formas de cristais e morfologias variadas, fazendo necessárias as etapas de moagem e tamisação.

No desenvolvimento da formulação farmacêutica foi observada a reação efervescente de ótima qualidade, produzindo uma reação rápida e intensa, com a liberação de dióxido de carbono se propagando do fundo para a superfície. A solução caracterizou-se como límpida e de coloração alaranjada. Porém, a formulação caracterizou-se por alto teor higroscópico, determinando a adição de dessecante (Aerosil® 1%) na Formulação 01 e a etapa de granulação para a Formulação 02, com a necessidade de separar ácidos e bases para a formação dos grânulos e a adição de lubrificante (NaCL, 5%).

As operações unitárias farmacêuticas de moagem e tamisação para a padronização das partículas, possivelmente não corresponderam à redução adequada das partículas, pois na etapa de granulação, para a Formulação 02, obter-se-iam grânulos maiores das matérias-primas ácidas em relação aos grânulos das matérias-primas básicas.

Na etapa de mistura para a Formulação 01 apresentou visualmente uma boa distribuição homogênea das partículas. Já na mistura da Formulação 02, com a etapa de granulação, não apresentou a distribuição homogênea da mistura pelo fenômeno determinado como segregação, as partículas menores do Granulado 02 escoaram sobre os espaços vazios das partículas maiores do Granulado 01.

A análise reológica da Formulação 01 indicou ótima propriedade de fluxo para o ângulo de repouso, fator de Hausner e índice de Carr, contudo a adsorção de úmida pela formulação e, conseqüente reação prematura efervescente, caracterizou-se pela falta de fluxo do pó e grânulos, assim optou-se para o desenvolvimento da Formulação 02, com

etapa de granulação. Para esta também se tem ótima propriedade de fluxo para o ângulo de repouso, fator de Hausner e índice de Carr.

A compressão para obtenção de comprimidos foi insuficiente pelo alto índice de umidade relativa de ar no ambiente laboratorial, provocando a reação efervescente em pequena escala da formulação, formando uma massa do composto no punção inferior e na matriz, provocando o travamento do punção inferior determinando a inutilidade da máquina compressora, impossibilitando a produção de comprimidos.

Desta forma, conclui-se que há uma grande relevância do estudo das diferentes etapas de delineamento de formas farmacêuticas visando assim, propor estratégias para o perfeito desenvolvimento, relacionando tanto fatores inerentes a composição, como técnicas de desenvolvimento, equipamentos e condições ambientes.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AULTON, Michael E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. New York: Oxford Univ. Press, 2001.

FLORENCE, A.T., ATTWOOD, D. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**, EDUSP, 2003.

JATO, José Luís Vila. **Tecnologia Farmacêutica**. Madrid: Sintesis, 2001. v. I e II.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2º Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 512 p.

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms:tablets**. 2º New York: Marcel Dekker, 1989. 592p.

PALUDETTI, L. A.; GAMA, R. M. **Medicamentos efervescentes: uma oportunidade de ser diferente**. Revista RX, São Paulo, n.2, p.18-23, abr. 2007.

PRISTA, Luis Vasco Nogueira; ALVES, Antonio Correa, MORGADO, Rui. **Técnica Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, p. 290, 2003.

ROWE, R. C; SHESKEY, P. J; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical excipients**. 6º. ed London: PhP, 2009. 917p.

SWARBRICK, J. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. 3rd ed New York,USA: Informa Healthcare, 2007. vol.I, pág. 1454.

RESOLUÇÃO - RDC Nº 132, de 29 de maio de 2003. **Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos.**

THOMPSON, JUDITH E. – **A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos** – Ed. Artmed – S. Paulo (SP), 2006.

WELLS, M.L.; Wood, D.L.; Sanftleben, R.; Shaw, K.;Hottovy, J.; Weber, T.; Geoffroy, J.-M.; Alkire, T.G.;Emptage, M.R.; Sarabia, R. **Potassium carbonate as a desiccant in effervescent tablets**. Int. J. Pharm. 1997, 152, 227–235.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS – REVISTA INFARMA

Informações Gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos. Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

Preparação dos originais

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do *site* www.cff.org.br, *menu* “Pharmacia Brasileira”, no formulário do *link* Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma. Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*. Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25 páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP,

Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

Referências bibliográficas. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT.

A seguir, são transcritos alguns exemplos:

• ***Livros e outras monografias***

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p. Farmacopéia brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

• ***Capítulos de livros***

FIGEISE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• ***Teses e dissertações***

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

• ***Artigos de Periódicos***

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

- ***Trabalho de congresso ou similar (publicado)***

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatch*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

- ***Manuais***

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

- ***Citações da Internet***

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm . Acesso em: 11 jan. 2004.

- ***Citação no texto***

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

- ***Anexos e/ou apêndices***

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encabeçadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras

devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

Responsabilidade

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.