

Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina

The influence of adjuvants and filling methodologies on the preparation of theophylline hard gelatin capsules

Raquel D. Petry; Tatiane P. de Souza; Francilene A. da Silva; Graziela Heberlé; Wellington Barros; Juliane D. Fleck; Valquíria L. Bassani, George González Ortega; Pedro R. Petrovick & Silvia S. Guterres¹

RESUMO – A produção de cápsulas de gelatina dura em pequena escala pode ser realizada, basicamente, por dois métodos: nivelamento de superfície e pesagem individual. Visando comparar esses dois métodos, bem como avaliar a influência de adjuvantes correntemente utilizados na produção de cápsulas foi realizado um experimento fatorial 2³. As respostas analisadas foram liodisponibilidade e homogeneidade de conteúdo, utilizando-se teofilina como substância marcadora. Os fatores estudados foram material de enchimento (manitol e celulose microcristalina), regulador de fluxo (dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio) e método de preparação. O ângulo de repouso, utilizado para avaliação do fluxo das misturas de adjuvantes foi significativamente diferente entre todos os grupos. A homogeneidade de conteúdo foi afetada negativamente pelos fatores método de preparação e a interação entre os fatores material de enchimento e regulador de fluxo, bem como a interação entre todos os fatores experimentais. Na dissolução apresentaram significância os fatores material de enchimento e a interação entre material de enchimento tanto com regulador de fluxo quanto com o método de enchimento. Os resultados indicam a necessidade tanto de definição de critérios na produção quanto da avaliação das cápsulas preparadas em pequena escala.

PALAVRAS-CHAVE – Cápsulas; planejamento fatorial; adjuvantes; método de preparação; teofilina.

SUMMARY – The preparation of hard gelatin capsules in pharmacy can be achieved by two different ways, namely, the individual weighing filling and by way of hand operated devices. The influences of adjuvants and filling methodologies on the preparation of theophylline capsules were studied using a 2³ factorial design. The studied factors were the diluent (mannitol or microcrystalline cellulose), the lubricant (colloidal silicon dioxide or magnesium stearate) and the preparation method itself. The evaluation criteria were the powders mixture flow characteristics, the dissolution time and the capsules content uniformity. The powders repose angle differences were statistically different for all groups. The diluent-lubricant interaction and the preparation method seemed to be the main variation source at the content uniformity test. The factors diluent type and the diluent-lubricant interaction effect were significant for the dissolution test. The results obtained showed the importance of similar studies when criteria have to be defined to the preparation of capsules in pharmacy.

KEY WORDS – Hard gelatin capsules; theophyllin; factorial design.

INTRODUÇÃO

A grande maioria das formas farmacêuticas sólidas produzidas em escala oficial é constituída por cápsulas de gelatina dura¹³. O destaque das cápsulas de gelatina dura entre as formas farmacêuticas sólidas é justificado pelas suas vantagens, tanto de produção como para o paciente, salientando-se: a boa proteção ao fármaco, mascaramento de más características organolépticas, fácil identificação pelo paciente através da utilização de cores variadas e o fato de apresentarem relativamente poucos problemas de formulação, pois reque-

rem um número reduzido de adjuvantes, além de boa biodisponibilidade da substância ativa, se comparada a outras formas farmacêuticas sólidas⁵.

Vários são os fatores capazes de influenciar a liodisponibilidade de um fármaco. Entre os fatores tecnológicos e de formulação destacam-se as características da substância ativa, a forma farmacêutica propriamente dita, a tecnologia de preparação e a composição qualitativa e quantitativa dos adjuvantes presentes na preparação^{14,11}. A literatura registra que os adjuvantes utilizados numa formulação, em função de suas características físico-quí-

micas, podem afetar significativamente a cedência da substância ativa. Tendências de partição, absorção, formação de complexos, interações são alguns dos fatores que influenciam as propriedades de dissolução^{3,15,17,20}.

As cápsulas de gelatina dura são produzidas pelas indústrias, farmácias hospitalares e de manipulação. A procura das farmácias de manipulação pela população em geral causou um grande aumento na produção de cápsulas por estes estabelecimentos, onde em geral, se emprega para a produção destas formas farmacêuticas a metodologia de nivelamento de superfí-

Recebido em 16.7.98

¹Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Avenida Ipiranga, 2752, 90610.000 – Porto Alegre, RS, Brasil

TABELA I
Delineamento fatorial
utilizando 3 fatores e 2 níveis
para cápsulas de teofilina

Fatores	Níveis
A: Material de enchimento	(+) celulose microcristalina (-) manitol
B: Regulador de fluxo	(+) estearato de magnésio (-) dióxido de silício coloidal
C: Método de preparação	(+) nivelamento de superfície (-) pesagem individual

TABELA II
Descrição do planejamento fatorial
utilizado para preparação das cápsulas de teofilina

Tratamento	Material de enchimento	Regulador de fluxo	Método de preparação	Níveis
(1)	MAN	DSC	PI	- - -
a	CMC	DSC	PI	+ - -
b	MAN	EST	PI	- + -
c	MAN	DSC	NIV	- - +
ab	CMC	EST	PI	+ + -
ac	CMC	DSC	NIV	+ - +
bc	MAN	EST	NIV	- + +
abc	CMC	EST	NIV	+ + +

CMC = celulose microcristalina; DSC = dióxido de silício coloidal; EST = estearato de magnésio; PI = pesagem individual; NIV = nivelamento.

cie. A escolha desse método baseia-se principalmente no seu baixo custo e fácil execução.

Para produção de cápsulas de gelatina dura em pequena escala há, basicamente, duas metodologias: o método por nivelamento manual⁸ e o método de pesagem individual, este último mais indicado para a produção de cápsulas com baixas dosagens de fármaco. Independente do método escolhido, a única maneira de garantir a qualidade do medicamento é através da validação do processo de produção, bem como da dosagem do fármaco na forma farmacêutica final¹⁸.

O planejamento fatorial é um método racional para o estudo e avaliação objetiva tanto de fatores isolados como da interação entre eles que podem apresentar alguma influência sobre as características de um produto. A realização de experimentos direcionados possibilita otimizar formulações através da seleção de adjuvantes e da escolha de métodos de produção mais adequados^{1,12}.

Este trabalho tem por objetivos verificar a influência de fatores tecnológicos, tais como a composição qualitativa dos adjuvantes e técnica de preparação, sobre o ângulo de repouso, a liodisponibilidade e a homogeneidade de conteúdo de cápsulas de gelatina dura de teofilina, utilizada como substância marcadora, através de um planejamento fatorial de 3 fatores e 2 níveis.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Manitol (MAN) foi fornecido por Veteq, celulose microcristalina (CMC) por MBN, estearato de magnésio (EST) por Delaware, dióxido de silício coloidal

(DSC) por Degussa, teofilina anidra por Sandoz e cápsulas n° 2 por Embracaps. Os diluentes e lubrificantes foram tamizados (abertura nominal de malha 1,00 mm) antes de serem utilizados. As demais matérias-primas e reagentes utilizados foram de grau p.a.

Seleção dos adjuvantes

A escolha dos adjuvantes foi realizada a partir dos dados da literatura, sendo inicialmente selecionados os mais correntemente utilizados^{10,9}. Como critério de escolha adicional foi verificada a inexistência de interações entre os adjuvantes e a substância ativa e entre estes e o invólucro de gelatina.

Planejamento fatorial

As cápsulas foram preparadas seguindo um planejamento fatorial 2³^{1,12}. Os fatores avaliados foram: material de enchimento, regulador de fluxo e método de preparação. A Tabela I apresenta o delineamento fatorial.

Foram preparadas 42 cápsulas de cada lote, de acordo com o planejamento fatorial, cuja descrição dos experimentos realizados é apresentada na Tabela II.

Técnicas de preparação

Misturas de adjuvantes

As misturas de adjuvantes foram preparadas homogeneizando-se em gral o material de enchimento e o regulador de fluxo. Tanto o dióxido de silício coloidal quanto o estearato de magnésio foram utilizados em concentrações de 0,5% (p/p) em relação ao material de enchimento.

Enchimento por pesagem individual

A dose de teofilina (50 mg) foi pesada em balança analítica e diretamente transferida para o interior da cápsula. Após, todas as cápsulas foram colocadas em encapsulador manual (Aponorm para 60 cápsulas n° 2), abertas e o volume completado com a mistura de adjuvantes, sendo então fechadas e armazenadas¹⁸.

Enchimento por nivelamento de superfície

Em proveta 100,0 ml foi colocada a quantidade de fármaco necessária para o número de cápsulas e o volume foi completado até 80% do total com a mistura de adjuvantes. Os pós foram retirados da proveta e homogeneizados em gral, utilizando pistilo. A mistura foi novamente transferida para a proveta, o volume completado e novamente homogeneizado em gral. Essa mistura de pós foi utilizada para preencher as cápsulas em encapsulador manual, através de nivelamento de superfície com auxílio de espátula⁸.

Doseamento da teofilina

Para a elaboração da curva padrão, doseamento da amostra e doseamento da teofilina nos complexos farmacêuticos foi utilizada metodologia descrita na literatura². As concentrações finais de leitura para o doseamento da amostra e do complexo farmacêutico corresponderam a 10 mg/ml de teofilina.

Determinação do peso médio

Este ensaio foi realizado de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV⁶.

TABELA III
Resultados do doseamento de teofilina nos complexos farmacêuticos

Complexo farmacêutico	Teor médio de teofilina (%)	Desvio padrão (±s)	Coefficiente de variação (%)
MAN-EST	94,12	0,27	0,29
MAN-DSC	96,87	0,18	0,18
CMC-DSC	91,29	0,18	0,20
CMC-EST	94,61	5,44	5,75

TABELA IV
Valores observados para o ângulo de repouso das misturas de adjuvantes

Complexo farmacêutico	Ângulo de repouso médio θ (°)	Desvio padrão (±s)	Coefficiente de variação (%)
MAN-EST	68,0	9,3	13,7
MAN-DSC	54,5	13,5	24,7
CMC-DSC	45,1	2,7	5,9
CMC-EST	56,7	11,7	20,6

TABELA V
Valores observados para o peso médio das cápsulas

Composição da cápsula	Peso médio (mg)	Desvio padrão (±s)	Coefficiente de variação (%)
MAN-DSC-PI	213,2	13,29	6,23
CMC-DSC-PI	180,4	6,87	3,80
MAN-EST-PI	214,5	5,68	2,65
CMC-EST-PI	179,9	7,55	4,19
MAN-DSC-NIV	203,5	4,28	2,11
CMC-DSC-NIV	198,1	9,09	4,59
MAN-EST-NIV	238,2	13,85	5,82
CMC-EST-NIV	171,3	6,18	3,61

TABELA VI
Fontes de variação da análise para a homogeneidade de conteúdo

Fonte de Variação	Contrastes	F calculado	F crítico
A (material de enchimento)	-57,87	1,0545	4,17
B (regulador de fluxo)	-4,27	0,0057	4,17
C (técnica de enchimento)	-304,65	29,2234*	4,17
Interação AB	-221,49	15,4467*	4,17
Interação AC	-36,83	0,4271	4,17
Interação BC	16,81	0,0890	4,17
Interação ABC	- 315,29	31,3004*	4,17
Interações	--	11,8158*	2,69
Tratamentos	--	11,0781*	2,33
Blocos	--	0,1021	2,21

* diferença significativa para $\alpha=0,05$

Uniformidade de conteúdo

A amostragem foi realizada de acordo a Farmacopéia Americana¹⁹ e o doseamento seguiu a metodologia citada para o doseamento da teofilina.

Avaliação da biodisponibilidade

A biodisponibilidade foi avaliada conforme a monografia do produto (cápsulas de teofilina) descrita na Farmacopéia Americana¹⁹, utilizando aparelho de dissolução Sotax AT7.

Determinação do ângulo de repouso

Foi determinado segundo metodologia proposta por Parthirana & Gupta¹⁶ modificada. Consiste de um cilindro móvel ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, separa o cilindro da base pela ascensão do mesmo. Uma superfície vertical dotada de planilha foi utilizada para registro da sombra projetada, pela incidência da fonte luminosa sobre o cone do pó formado após a elevação do cilindro contendo a amostra. Foram realizadas 10 determinações utilizando-se 10 ml das misturas de adjuvantes. As medidas foram feitas diretamente no registro das sombras projetadas, utilizando transferidor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da avaliação criteriosa de possíveis interações e/ou incompatibilidades entre os mesmos, em relação à substância marcadora e ao próprio invólucro de gelatina, optou-se por MAN e CMC como materiais de enchimento e DSC e EST como reguladores de fluxo. Apesar da lactose ser bastante utilizada na produção de cápsulas a sua exclusão justificou-se pela possibilidade de interações entre este adjuvante e grupos amina primários, presentes tanto na teofilina quanto na gelatina^{4,21}.

A seleção do método de doseamento da teofilina, por espectrofotometria no ultravioleta, foi baseada em um protocolo desenvolvido anteriormente neste laboratório², que demonstrou resultados coerentes com aqueles preconizados pelas monografias oficiais.

O teor de teofilina obtido para a matéria-prima foi de 99,47%, com um coeficiente de variação de 4,77% o que encontra-se dentro do preconizado pela Farmacopéia Americana¹⁹ que é de no mínimo 97% e no máximo 102%. Para os complexos farmacêuticos os resultados obtidos no doseamento são mostrados na Tabela III.

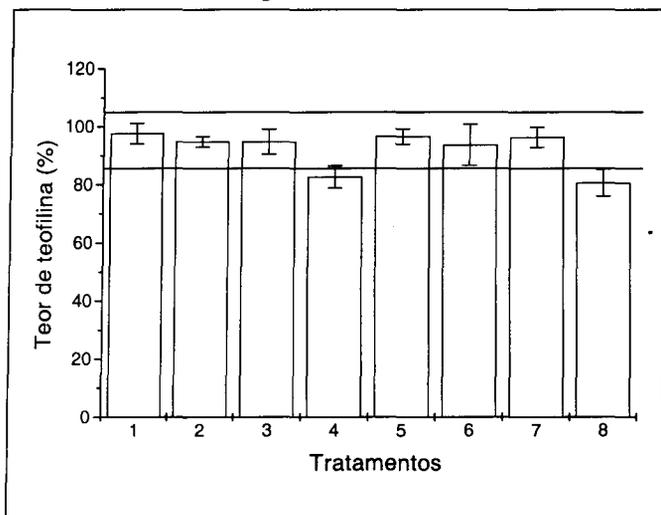
Os limites descritos na Farmacopéia Americana¹⁹ para cápsulas de teofilina são de no mínimo 90% e no máximo 110%. Como pode-se observar na Tabela III, os resultados encontram-se dentro dos limites preconizados.

O ângulo de repouso fornece um indicativo do comportamento de fluxo dos pós^{16,7}. No presente trabalho, a determinação do ângulo de repouso não fez parte do planejamento fatorial, pois não seria possível avaliar o fluxo para as cápsulas produzidas por enchimento individual. Assim, optou-se pela determinação do ângulo de repouso para as misturas de adjuvantes, conforme apresentado na Tabela IV.

Apesar de ser uma técnica bastante relatada, os altos valores de desvio padrão e coeficiente de variação demonstram a baixa precisão e reprodutibilidade do método. A análise da variância ($\alpha = 0,05$) demonstrou a existência de diferença significativa entre os grupos analisados. A análise dos pares de médias pelo método de Newman-Keuls¹² demonstrou haver diferença entre todos os pares, à exceção dos pares MAN-DSC e CMC-EST. É provável que a mistura CMC-DSC, que apresenta o menor ângulo de repouso, também apresente as melhores características de fluxo. Da mesma maneira, MAN-EST apresenta o maior ângulo de repouso e provavelmente o pior comportamento de fluxo. Essa suposição é corroborada pela observação dos valores de coeficiente de variação percentual, menor para o menor ângulo de repouso e maior para o maior ângulo de repouso. No entanto, esse resultado isolado não é suficiente para caracterizar o escoamento dos pós.

FIGURA 1

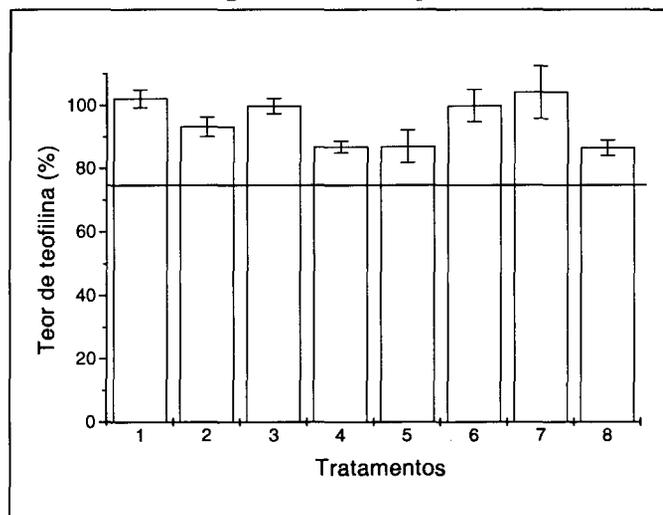
Valores de teor de teofilina obtidos no ensaio de homogeneidade de conteúdo



Legenda: 1=MAN-DSC-PI; 2=CMC-DSC-PI; 3=MAN-EST-PI; 4=MAN-DSC-NIV; 5=CMC-EST-PI; 6=CMC-DSC-NIV; 7=MAN-EST-NIV; 8=CMC-EST-NIV.

FIGURA 2

Teofilina liberada no teste de liodisponibilidade realizando segundo a Farmacopéia Americana¹⁸



Legenda: 1=MAN-DSC-PI; 2=CMC-DSC-PI; 3=MAN-EST-PI; 4=MAN-DSC-NIV; 5=CMC-EST-PI; 6=CMC-DSC-NIV; 7=MAN-EST-NIV; 8=CMC-EST-NIV.

Os valores obtidos para o peso médio são apresentados na Tabela V. Conforme mostra a tabela, os valores obtidos encontram-se dentro dos limites preconizados pela F. Bras. IV⁶, para cápsulas com peso médio inferior 300 mg.

A maior variação foi observada para o complexo MAN-DSC-PI. Não foi possível relacionar o método de preparação com a variação dos pesos médios, pois não houve relação entre a técnica empregada e os valores de coeficiente de variação. Esta mesma observação foi verificada para os adjuvantes, os quais também apresentaram valores de coeficiente de variação distribuídos aleatoriamente.

No planejamento fatorial foram avaliadas a homogeneidade de conteúdo e a liodisponibilidade como respostas aos fatores material de enchimento, regulador de fluxo e método de preparação.

Os resultados, em teor de teofilina, para a homogeneidade de conteúdo são apresentados na Figura 1.

Conforme mostra a Figura 1 dois lotes de cápsulas estão fora dos limites preconizados pela Farmacopéia Americana¹⁹ (85 a 115% da média da potência). Os dois lotes em questão foram produzidos pela técnica de nivelamento de superfície, resultado este que ratifica as críticas feitas à aplicação indiscriminada desta técnica¹⁸.

Observando a dispersão dos valores, verifica-se uma tendência dos desvios padrões serem maiores quando empregada a técnica de nivelamento de superfície. A

maior variação na homogeneidade de conteúdo ocorre no complexo com a mistura de adjuvantes que apresentou menor ângulo de repouso, quando utilizada a técnica de nivelamento de superfície. Este resultado poderia ser explicado pela técnica de enchimento em si, associada ao comportamento de fluxo do complexo. Utilizando o método de nivelamento de superfície, a distribuição do complexo farmacêutico não é uniforme para todos os invólucros. As cápsulas sobre as quais é vertido o pó recebem uma carga maior do que aquelas onde o pó é distribuído posteriormente. Quanto aos adjuvantes, nenhum deles, em particular, interfere na homogeneidade dos lotes.

Os dados calculados da análise fatorial para a resposta homogeneidade de conteúdo estão apresentados na Tabela VI.

A análise fatorial é um instrumento estatístico capaz de identificar diferenças que não podem ser visualizadas por instrumentos mais simples^{1,12}. Por exemplo, na Figura 1 não identifica-se claramente diferenças entre as técnicas de preparação. Contudo, a análise fatorial demonstra que o fator técnica de enchimento é um fator altamente significativo, influenciando negativamente na homogeneidade de conteúdo. Em outras palavras, a passagem do nível inferior (PI) para o nível superior (NIV) acarreta uma perda de homogeneidade de conteúdo. Novamente evidencia-se que o emprego indiscriminado da técnica de nivelamento de

superfície pode acarretar na produção de medicamentos com padrões de qualidade inferiores aos mínimos exigidos. Cabe ressaltar que na execução do trabalho foram tomadas todas as medidas para minimizar as fontes de erro presentes nesta técnica. Apesar de todos esses cuidados é clara a necessidade de cautela no emprego da técnica, bem como a realização de controle de qualidade rigoroso.

A análise fatorial também permite identificar a influência da interação entre os fatores. Nesse caso foram significativas as interações entre os fatores material de enchimento e regulador de fluxo, e entre os três fatores estudados. O efeito dos fatores isolados material de enchimento e regulador de fluxo não foram significativos, porém houve significância na sua interação, com influência negativa na homogeneidade de conteúdo. Esse resultado poderia ser decorrente da presença de dois adjuvantes insolúveis em água e considerando que a técnica de doseamento utilizada emprega a dissolução em água, poderia haver interferência por parte destes adjuvantes na liberação da substância ativa.

Finalmente, a interação entre os três fatores também foi significativa, com efeito negativo na homogeneidade de conteúdo das cápsulas. A validade do experimento foi demonstrada pela ausência de significância entre os blocos e a presença entre os tratamentos, ou seja, há diferença entre os tratamentos e as variações ob-

TABELA VII
Fontes de variação da análise fatorial para a dissolução

Fonte de Variação	Contrastes	F calculado	F crítico
A (material de enchimento)	-149,71	18,38*	4,17
B (regulador de fluxo)	-22,43	0,41	4,17
C (técnica de enchimento)	-22,73	0,42	4,17
Interação AB	-212,91	37,17*	4,17
Interação AC	96,39	7,62*	4,17
Interação BC	67,23	3,71	4,17
Interação ABC	-153,33	19,27*	4,17
Interações	--	12,42*	2,69
Tratamentos	--	16,94*	2,33
Blocos	--	1,06	2,21

* diferença significativa para $\alpha=0,05$

servadas dentro dos blocos são devidas ao acaso.

Os resultados da cedência da teofilina das cápsulas são apresentados na Figura 2.

Todos os lotes de cápsulas estão de acordo com os limites preconizados pela Farmacopéia Americana¹⁹ (80%). Verifica-se, no entanto, que os dois lotes que apresentaram valores mais próximos do limite mínimo foram os mesmos para os quais foi verificada falta de homogeneidade de conteúdo. Esse resultado reforça a necessidade de critérios cuidadosos ao se adotar a técnica de nivelamento por superfície. Da mesma maneira que para a homogeneidade de conteúdo, a mistura de adjuvantes com maior ângulo de repouso (CMC-DSC), pela técnica de nivelamento, apresentou maior variação. Quanto aos adjuvantes, não foi possível inferir sobre sua influência na dissolução.

Os dados calculados da análise fatorial para a biodisponibilidade estão apresentados na Tabela VII.

Para a resposta cedência, o fator isolado material de enchimento foi significativo, com influência negativa. Esse resultado decorre, provavelmente do fato do adjuvante do nível superior (CMC) ser insolúvel em água.

A interação entre os fatores material de enchimento e regulador de fluxo foi significativa, influenciando negativamente na resposta estudada. Novamente esse resultado é bastante lógico, pois os dois adjuvantes do nível superior (CMC e EST) são insolúveis em água e a técnica de doseamento empregada envolve a dissolução em água, podendo interferir na dosagem obtida.

Também houve interação significativa, embora de menor magnitude, entre os fatores material de enchimento e técnica de

enchimento, influenciando positivamente na resposta. Também a interação entre os 3 fatores foi significativa, com efeito negativo na dissolução das cápsulas. A interação negativa entre os fatores material de enchimento e regulador de fluxo sobrepujou a interação positiva do fator material de enchimento com a técnica de enchimento. Esse resultado conduz à conclusão que o fator determinante da dissolução, na verdade é o material de enchimento. A validade do experimento foi demonstrada pela ausência de significância entre os blocos e a presença da mesma entre os tratamentos, ou seja, há diferença entre os tratamentos, sendo as variações observadas dentro dos blocos devidas ao acaso.

A análise do conjunto dos resultados evidenciou a necessidade de definição de critérios na escolha dos adjuvantes e do método de preparação de cápsulas, seguida da avaliação das características do medicamento obtido. Embora a técnica de nivelamento de superfície seja muito utilizada, ressalta-se que o seu emprego indiscriminado pode gerar produtos com qualidade inferior ao mínimo preconizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong, N. A. & James, K. C. *Understanding Experimental Design and Interpretation in Pharmaceutics*. New York: Ellis Harwood, 1990.
2. Borges, P. E. M. *Características da passagem de teofilina através de membranas poliméricas*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1993. Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas).
3. Carvalho, L. S. *Formulação farmacêutica e biodisponibilidade. III influência dos "excipientes"*. *Rev. Port. Farm.*, v.26, p. 30-63, 1976.

4. Digenis, G. A.; Gold, T. B. & Shah, V. P. Cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their *in vitro* - *in vivo* performance. *J. Pharm. Sci.*, n. 7, v. 83, p. 915 - 921, 1994.
5. Fahrig, W. & Hofer, V. *Die Kapsel - Grundlagen, Technologie und Biopharmazie einer modernen Arzneiform*. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1983.
6. *Farmacopéia Brasileira*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988 pt.1.
7. Guterres, S. S. *Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclorotiazida*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1990. Dissertação. (Mestrado em Farmácia).
8. Herzfeld, C. D.; Cappel, M.; Diepold, R. & Wiegel, P. *Herstellung von Hartgelatinkapseln in der Apotheke*. *Pharmazie in der Praxis*, n. 3, p. 1-3, fev. 1987. *Acta Pharm. Technol.*, v. 33, Beilage, 1987.
9. Herzfeld, C. D. & Scherer, D. *Herstellung von Hartgelatinkapseln in der Apotheke*. *Pharmazie in der Praxis*, n. 4, p. 1-3, set. 1987. *Acta Pharm. Technol.*, v.33, Beilage, 1987.
10. Jones, T. M. The influence of excipients on the design and manufacture of tablets and capsules. *Drug Cosm. Ind.*, Mar., p. 40-56, 1979.
11. Lodi, M. C. Bioequivalenza di forme farmaceutiche solide - significato del teste *in vitro*. *Boll. S. I. F. O.*, v.30, p. 191-98, 1984.
12. Montgomery, D. C. *Diseño y análisis de experimentos*. México: Iberoamérica, 1991.
13. Moreton, R. C. *Tablet Excipients to the Year 2001: a Look into de Crystal Ball*. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.22, n.1, p.11-23, 1996
14. Newton, J. M.; Rowley, G. & Törnblom, J. F. V. Further studies on the effect of additives on the release of drug from hard gelatin capsules. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.23, suppl., p. 156-60, 1971.
15. Obach Vidal, R. & Plá Delfina, J. M. *Influencia de los factores fisicoquímicos y farmacocinéticos en la biodisponibilidad de los medicamentos (II)*. *J. Asoc. Esp. Farm. Hosp.*, v.7, n.3, p. 223-34, 239-46, 1983.
16. Parthirana, W. K. & Gupta, B. K. Determination of the angle of response by shadow tracing method. *Can. J. Pharm. Sci.*, v. 11, n. 1, p. 30-32, 1976
17. Petrovick, P. R.; Jacob, M.; Gaudy, D.; Bassani, V. L. & Guterres, S. S. Influence of adjuvants on the *in vitro* dissolution of hydrochlorothiazide from hard gelatin capsules. *Int. J. Pharm.*, v. 76 p. 49-53, 1991.
18. Petry, R. D. *Cápsulas: produção e controle de qualidade*. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS, 1997. Trabalho de conclusão. (Disciplina de Estágio em Farmácia).
19. *The United States Pharmacopeia*. 22. Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Mack, 1990.
20. Voight, R. & Bornschein, M. *Tratado de tecnologia farmacêutica*. Zaragoza: Acribia, 1982.
21. Wande, A. & Weller, P. J. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2. Ed. London: Pharmaceutical, 1994.