

## **Produção de formulações líquidas contendo cloreto de potássio associado a diferentes corretivos de aroma e sabor**

Débora de Souza Gonçalves<sup>1</sup>; Carolina Aparecida Lazaretti<sup>1</sup>; Iara Lúcia Tescarollo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduadas do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco – Bragança Paulista – SP

<sup>2</sup> Orientador de TCC do Curso do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco – Bragança Paulista – SP

*E-mail* para contato (orientador): [iaratescarollo@hotmail.com](mailto:iaratescarollo@hotmail.com)

**Resumo:** Formas farmacêuticas líquidas por via oral apresentam vantagens em relação às formas farmacêuticas sólidas, porém necessitam ser produzidas qualidade e aceitabilidade adequadas. O cloreto de potássio é um sal com sabor desagradável o que dificulta seu uso em formulações líquidas orais. O objetivo do trabalho constituiu-se na produção de formulações líquidas contendo cloreto de potássio associado aos corretivos de aroma e sabor a fim de proporcionar uma formulação com a aceitabilidade pelo paciente. Foram propostas onze formulações. A formulação que apresentou as melhores características organolépticas foi avaliada pelos principais ensaios propostos pela farmacopeia brasileira sendo submetida também ao estudo de estabilidade acelerada. Os resultados obtidos mantiveram-se dentro dos limites especificados. A formulação sugerida apresentou boas características tecnológicas para produção em larga escala.

**Palavras-chave:** desenvolvimento farmacotécnico, cloreto de potássio.

**Resumo:** Oral liquid dosage forms exhibit advantages over solid dosage forms, but needs to be produced adequate quality and acceptability. Potassium chloride is a salt with unpleasant taste which makes its use in oral liquid formulations. This study consisted in producing liquid formulations containing potassium chloride associated with aroma and flavor correctives so as to provide a formulation with patient acceptability. Eleven formulations were proposed. The formulation that presented the best organoleptic characteristics were evaluated by major testing proposed by the brazilian pharmacopoeia also being subjected to accelerated stability study. The results were within the specified limits. The suggested formulation showed good technological characteristics for large-scale production.

**Keywords:** pharmaceutics development, potassium chloride

## INTRODUÇÃO

A utilização de formas farmacêuticas líquidas por via oral apresenta vantagens em relação às formas farmacêuticas sólidas, pela facilidade e administração, principalmente para crianças e idosos, além da absorção ser mais rápida, pois o fármaco apresenta-se dissolvido no meio dispersante sendo facilmente disponibilizado para a absorção. No entanto, as soluções podem apresentar inconvenientes como, menor estabilidade dos componentes da formulação por estarem mais susceptíveis a hidrólise, influenciando diretamente na estabilidade de prateleira, por ser um meio propício para a proliferação de microrganismos e apresentarem sabor desagradável (BILLANY, 2005)

A preparação das formas farmacêuticas depende da combinação do rigor científico com a arte de manipular, sendo necessário considerar fatores físico-químicos e farmacêuticos ligados ao paciente (ALLEN, 2004; ALLEN, et al., 2007). Além disso, o desenvolvimento de preparações orais líquidas requer consideração cuidadosa dos fatores críticos para assegurar que o produto tenha uma eficácia e qualidade adequada. Formas farmacêuticas líquidas, particularmente as aquosas, são susceptíveis à degradação físico-química e microbiológica, comprometendo a sua estabilidade. A instabilidade química, física e microbiológica destas preparações precisa criteriosamente avaliada uma vez que pode ocasionar administração de dose subterapêutica do fármaco, exposição a produtos de degradação tóxicos ou ingestão de um número inaceitável de microrganismos (BILLANY, 2005; FERREIRA, 2008).

O sabor, textura e odor são importantes fatores para a aceitabilidade de formas farmacêuticas líquidas destinadas à administração oral. Normalmente, o sabor doce é mais desejável que o sabor amargo. O mascaramento do sabor amargo em preparações farmacêuticas é particularmente problemático, o número de compostos que expressam o sabor amargo excede aos compostos que promovem o sabor doce. Para cada problema de flavorização em uma formulação é necessário uma solução específica (FERREIRA, 2008).

De forma geral, para correção do aroma é necessário a utilização de um aromatizante ou empregar técnicas para mascarar o odor e sabor de forma a tornar a preparação palatável e aumentar a adesão ao paciente. A escolha do aromatizante deve estar de acordo com a característica do produto. Existem ainda substâncias que detêm o poder de mascarar o gosto desagradável como, por exemplo, o mentol, essência de hortelã e soluções gaseificadas. Estas apresentam gosto e cheiro próprio, podendo agir como agentes dessensibilizantes, devido exercerem um leve efeito anestésico sobre os receptores sensoriais do paladar (ALLEN, 2004; BILLANY, 2005; ALLEN, et al., 2007).

Os corantes são utilizados para conferir cor às preparações farmacêuticas de forma mais eficiente que a maioria dos compostos orgânicos naturais e podem ser utilizados com o intuito de aumentar a aceitabilidade da formulação. Porém no desenvolvimento da formulação deve ser levada em consideração a utilização ou não desse composto, pois ele pode desencadear quadros alérgicos, caso haja sua utilização, o medicamento deve trazer em sua composição química a fim de alertar o paciente (CHAN, 2001; BILLANY, 2005)

O cloreto de potássio é um sal reconhecidamente útil para o tratamento de hipocalemia, tendo sido empregado em casos leves, utilizando-se doses fracionadas e individuais, de 40 mEq/dia a 100 mEq/dia. Administrado por via oral, o cloreto de potássio é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e excretado pelos rins, este sal, quando administrado em doses elevadas pode apresentar irritações no trato gastrointestinal, por isso a solução oral é a forma farmacêutica mais indicada, visto que o xarope é rapidamente diluído no conteúdo gástrico, melhorando a toxicidade do ativo (CALLAHAN, 2004).

O cloreto de potássio é um sal inodoro, apresenta-se sob a forma de cristais incolores ou um pó branco cristalino, possui sabor salgado desagradável o que dificulta a sua utilização em formas farmacêuticas líquidas de administração oral (CALLAHAN, 2004).

Para avaliação de uma formulação desenvolvida faz-se necessário a realização de um estudo de estabilidade observando o tempo em que esta conservaria as mesmas propriedades e características que possuía no momento de sua fabricação. Os ensaios físico-químicos são efetuados para comprovação da qualidade do medicamento produzido (CHAN, 2001). Desta forma o objetivo do presente trabalho constituiu-se na produção de formulações líquidas contendo cloreto de potássio associado a diferentes corretivos de aroma e sabor a fim de proporcionar uma formulação compatível com a aceitabilidade pelo paciente e avaliação da qualidade através de ensaios físico-químicos após simulação de estudo de estabilidade acelerada.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Matérias-primas**

Para o desenvolvimento das formulações foram empregadas as diferentes matérias-primas de grau farmacêutico: Aroma Artificial de Abacaxi de lote 99583, Arcolor; Aroma Artificial de Cereja de lote 09010079, Dierberger; Aroma Artificial de Laranja de lote 08070083, Robert; Aroma Artificial de Limão de lote 94146, Arcolor; Aroma Artificial de Morango de lote 7040261, Dierberger; Carboximetilcelulose de lote 08030068, Vogler;

Carboximetilcelulose sódica de lote 112321, M. Cassab; Ciclamato de sódio de lote 08060062, M. Cassab; Cloreto de potássio de lote 113770, Labsynth; Mentol; Metilparabeno de lote 07090076, M. Cassab; Propilparabeno de lote 08050265, M. Cassab; Sacarina de lote 07100168, M. Cassab; Sorbitol 70 % de lote 08090050, Corn Products do Brasil; Vanilina de lote 07100068, Sunset.

### **Reagentes e equipamentos**

Para a determinação da qualidade das formulações produzidas foram empregados os seguintes reagentes de grau analítico: Ácido Nítrico R, Qhemis; Água destilada; Carbonato de Cálcio R, Synth; Dicromato de Potássio SR, Synth; Hidróxido de Amônio 6N, Qhemis; Nitrato de Prata R (Solução a 0,05mol/L – recém preparada e fatorada), Synth.

Os equipamentos utilizados na produção e avaliação das formulações foram: Agitador mecânico (Marca Vector Inverter<sup>®</sup>); Balança analítica (Marca Sartorius<sup>®</sup>, modelo BG 2000); Balança semi-analítica (Marca Gehaka<sup>®</sup>, modelo BG 440); Câmara climatizada (Marca Binder<sup>®</sup> KBF-115); Chapa de Aquecimento (Marca Layer<sup>®</sup>); Peagômetro digital PG 2000 (Gehaka<sup>®</sup>); Viscosímetro (Brookfield) com *spindle* 2 (Marca Bras Eq<sup>®</sup> e modelo LVT).

### **Desenvolvimento das formulações**

Foram realizados onze estudos testando diferentes formulações para a preparação do xarope de cloreto de potássio 6%. Foram produzidos lotes de bancada de 500 mL de cada solução, com o objetivo de selecionar a melhor formulação. A técnica de preparo envolveu a dissolução do cloreto de potássio, edulcorantes, flavorizantes e conservantes em veículo apropriado, preparo do espessante. Após incorporação dos componentes o volume foi completado.

As fórmulas desenvolvidas encontram-se descritas na Tabela 01 e as quantidades estão expressas em porcentagem (%).

As formulações foram acondicionadas apropriadamente em frasco âmbar e apenas a fórmula que apresentou melhores características sensoriais foi submetida ao teste qualidade. Os resultados foram comparados com os resultados obtidos para a amostra de referência adquirida no comércio.

**Tabela 01** Diferentes composições das formulações desenvolvidas.

<i>Componentes / (%)</i>	<i>Amostra1</i>	<i>Amostra2</i>	<i>Amostra 3</i>	<i>Amostra 4</i>	<i>Amostra 5</i>	<i>Amostra 6</i>	<i>Amostra 7</i>	<i>Amostra 8</i>	<i>Amostra 9</i>	<i>Amostra 10</i>	<i>Amostra 11</i>
Aroma Artificial de Cereja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05
Aroma Artificial de Abacaxi	-	-	-	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	-	-
Aroma Artificial de Laranja	-	0,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aroma Artificial de Limão	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-
Aroma Artificial de Morango	0,10	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05	-
Carboximetilcelulose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,30	0,30
Carboximetilcelulose sódica	0,10	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	-	-
Ciclamato de Sódio	0,25	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Cloreto de Potássio	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Mentol	-	-	-	-	-	0,01	-	0,01	-	-	-
Metilparabeno	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Propilenoglicol	2,00	2,00	3,00	3,00	3,00	3,00	5,00	5,00	3,00	3,00	3,00
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Sacarina	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,10	0,15	0,15	0,15
Sorbitol 70 %	25,00	30,00	35,00	35,00	35,00	35,00	30,00	30,00	30,00	35,00	30,00
Vanilina	0,01	0,01	-	-	0,01	-	-	0,01	0,01	0,01	0,01
Água Destilada	66,19	61,19	55,27	55,29	55,29	55,28	58,29	58,32	60,28	55,19	60,19

**Determinação do aspecto**

A determinação do aspecto do xarope foi efetuada como se segue: coletou-se quantidade de 10 mL, transferiu-se para tubo de Nessler, após prévia agitação, observou-se seu aspecto e homogeneidade. O experimento foi realizado após o preparo do produto e após o teste de estabilidade preliminar (PRISTA, et al., 1995)

**Determinação do odor**

A determinação do odor do xarope foi efetuada como se segue: coletou-se 10 mL da amostra transferindo-a para um Tubo de Nessler após prévia agitação, efetuaram-se movimentos circulares com as mãos próximas ao tubo para melhor sensação olfativa. Realizou-se o experimento após o preparo do produto e após o teste de estabilidade preliminar.

**Determinação do sabor**

A determinação do sabor do xarope foi efetuada como se segue: coletou-se 10 mL da amostra transferindo-a para um tubo de Nessler após prévia agitação, e com o auxílio de espátula de aço inox removeu-se uma alíquota de 1 mL e experimentou-se o sabor. O experimento foi realizado após o preparo do produto e após o teste de estabilidade preliminar.

**Determinação do pH**

As determinações potenciométricas do pH foram realizadas no peagômetro digital PG 2000 (GEHAKA®). A determinação do pH foi efetuada diretamente na amostra nos tempos 0, 1, 2 e 3 meses, procedendo-se três leituras consecutivas e obtendo-se como resultado a média das leituras (BRASIL, 2010)

**Determinação da densidade**

A determinação da densidade foi efetuada nos tempos 0, 1, 2 e 3 meses. A densidade corresponde ao volume ocupado pela formulação, sua determinação é necessária para a avaliação da capacidade volumétrica para formas farmacêuticas. O procedimento consistiu na utilização do picnômetro limpo e seco, com capacidade de 25 mL, previamente calibrado. Pesou-se o picnômetro vazio, com a água e em seguida com a amostra em temperatura de 25°C, anotando os valores respectivamente. A densidade relativa foi calculada pelo

coeficiente entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 25°C (BRASIL, 2010).

### **Método de Identificação**

São métodos analíticos destinados à confirmação de determinado componente, como por exemplo, o princípio ativo de um produto. Esse método é baseado em reações químicas com os grupos funcionais importantes no insumo ativo (GIL, 2007). A identificação foi efetuada nos tempos 0, 1, 2 e 3 meses. A identificação do ânion cloreto foi realizada em tubo de Nessler com capacidade para 50 mL onde se colocou uma determinada quantidade do xarope, pela adição de nitrato de prata 5% formou-se um precipitado branco caseoso, insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em hidróxido de amônio 6N. Em outro tubo de Nessler realizou-se a identificação do cátion potássio que após levado em presença de chama produziu cor violeta, mascarada pela presença de sódio (BRASIL, 2010).

### **Uniformidade de Volume**

Esse teste consiste na determinação do volume nominal em produtos líquidos, efetuado através do peso do seu conteúdo. Pesou-se o frasco contendo a amostra que após remoção de seu conteúdo para um béquer de vidro foi lavado com água e com álcool etílico. Este foi seco em estufa a 105°C por 1 hora e resfriado a temperatura ambiente. O frasco foi pesado novamente recolocando a tampa. A diferença entre as duas pesagens representou o peso do conteúdo (BRASIL, 2010).

### **Doseamento de KCl**

O teor de cloreto de potássio na amostra foi determinado nos tempos 0, 1, 2 e 3 meses quantitativamente empregando-se a técnica de volumetria de precipitação adaptada da análise da matéria-prima de cloreto de potássio presente na Farmacopéia Brasileira (2000) como se segue: transferiu-se exatamente 2 mL, previamente pesado, do xarope para erlenmeyer, juntou-se 25mL de água destilada, 0,1gramas de carbonato de cálcio R e 1 mL de dicromato de potássio SR (indicador) e titulou-se a seguir com nitrato de prata 0,05M sob agitação, até formação de precipitado amarelo acastanhado. O experimento foi realizado em triplicata. O cálculo do teor foi efetuado aplicando o dado farmacopêico: cada mL de nitrato de prata 0,05M equivale a 3,725 mg de KCl. Calculou-se também a média das titulações.

### **Determinação da Viscosidade**

As determinações da viscosidade foram efetuadas nos tempos 0 e 3, os resultados foram obtidos através da utilização do viscosímetro de Brookfield, modelo LVT e marca Bras Eq<sup>®</sup>, sob temperatura de 25 +/- 0,5°C como se segue: transferiu-se a amostra para um recipiente apropriado e utilizou-se *spindle* 2, nas diferentes velocidades: 12, 30 e 60 rpm. Todas as determinações foram realizadas com a amostra em repouso.

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os xaropes são preparações com elevadas concentrações de açúcar ou outro material que o substitua, sendo empregados como veículo para princípios ativos (ALLEN, et al., 2007; FERREIRA, 2008). Em alguns casos, os veículos clássicos não podem ser empregados, em grande parte pela restrição da dieta de açúcares ou álcool, fazendo necessário o desenvolvimento de um líquido oral moderno que atenda estas necessidades (PALUDETTI, 2004).

Neste estudo o sorbitol 70 % foi utilizado como um solvente em conjunto com a água por possuir um poder edulcorante podendo ser incluído em preparações de formulações para diabéticos, nas quais a sacarose é indesejada; o ciclamato de sódio e a sacarina foram utilizados como edulcorantes artificiais, devido seu poder adoçante ser de 100 a 1000 vezes maior que a sacarose, aprovados para uso oral dentro da União Européia, em busca de mascarar o sabor desagradável de princípios ativos de uma formulação (ROWE, et al., 2005; BILLANY, 2008). Para manter a estabilidade microbiológica do produto foram utilizados conservantes, o metilparabeno e propilparabeno, os mais utilizados nos líquidos orais, apesar de sua baixa solubilidade em água (PALUDETTI, 2004). Para garantir uma viscosidade aceitável foi utilizada a carboximetilcelulose sódica (BILLANY, 2008).

Com a proposta de várias formulações, através de testes práticos realizados, pode-se melhor visualizar as características físico-químicas dos produtos obtidos, como demonstrado na Tabela 02.

Quanto à solubilização dos componentes verificou-se que a dispersão do ciclamato de sódio com maiores quantidades de água no início da preparação facilitou a solubilização do mesmo. A carboximetilcelulose também foi hidratada antes da dispersão dos outros componentes facilitando a dissolução (BILLANY, 2008).

A solubilização dos conservantes pouco solúveis em água foi solucionada com o aquecimento em propilenoglicol (ROWE, et al., 2005).



**Tabela 02** Desempenho das formulações desenvolvidas.

<b>Amostras</b>	<b>Solubilidade dos componentes</b>	<b>Sabor</b>	<b>Odor</b>	<b>Aspecto</b>
Amostra 1	não	Morango	Característico	Turvo
Amostra 2	não	Laranja	Característico	Turvo
Amostra 3	não	Limão	Característico	Turvo
Amostra 4	não	Abacaxi	Característico	Turvo
Amostra 5	não	Abacaxi	Característico	Turvo
Amostra 6	não	Abacaxi	Característico	Turvo
Amostra 7	sim	Abacaxi	Característico	Turvo
Amostra 8	sim	Abacaxi	Característico	Turvo
Amostra 9	sim	Abacaxi	Característico	Turvo
Amostra 10	sim	Morango	Característico	Transparente
Amostra 11	sim	Cereja	Característico	Transparente

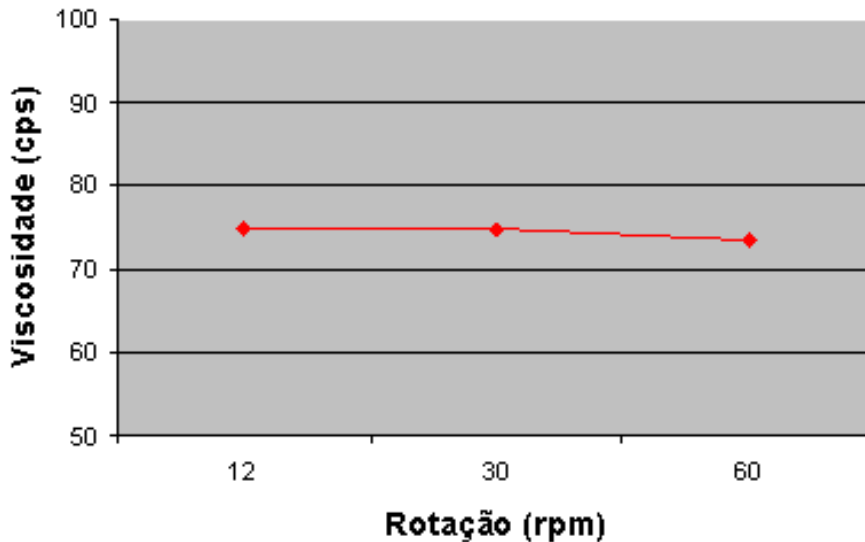
O aumento da concentração da carboximetilcelulose proporcionou uma viscosidade adequada ao xarope, sendo também responsável pelo mascaramento do sabor desagradável da formulação, pois quando o xarope é deglutido, apenas uma parte do fármaco dissolvido entra realmente em contato com as papilas gustativas, sendo o restante carregado pela solução viscosa (BILLANY, 2008)

De acordo com a Tabela 2, ficou evidente que a melhor formulação desenvolvida para o xarope de cloreto de potássio foi a descrita na amostra 11, desta forma, as demais formulações foram descartadas e os testes de qualidade foram realizados apenas com esta amostra. Cabe salientar que para esta formulação a carboximetilcelulose sódica foi substituída pela carboximetilcelulose, melhorando o aspecto turvo apresentado nas amostras de 01 a 09. Além disso, a formulação 11 apresentou melhores características organolépticas que as demais formulações com o emprego do aroma artificial de cereja, sendo esta amostra adotada para o estudo de estabilidade do produto; os resultados dos ensaios realizados encontram-se descritos na Tabela 03. A avaliação da estabilidade da formulação proposta foi conferida através de parâmetros organolépticos (avaliação da cor, sabor e odor) e físico-químicos (com a determinação do pH, métodos de identificação, densidade, viscosidade e teor).

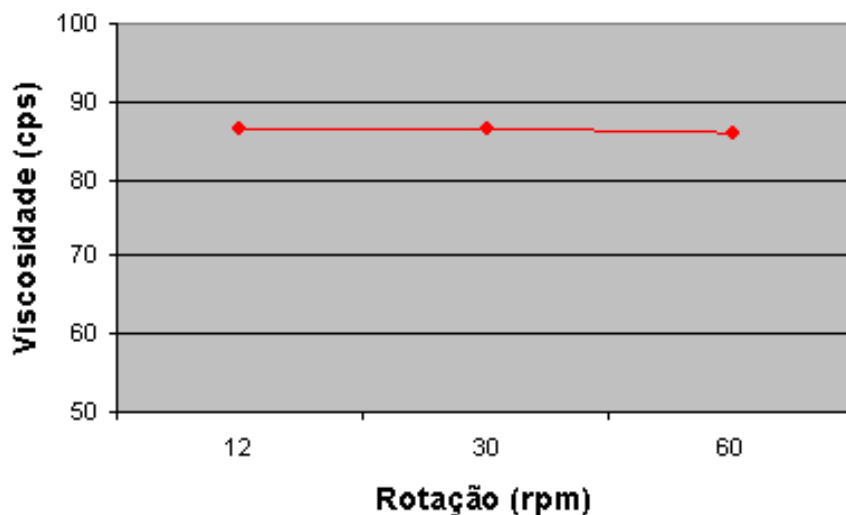
**Tabela 03:** Resultados obtidos na avaliação físico-química da amostra referência e amostra 11.

Parâmetros Avaliados	Amostra Referência	Amostra 11			
		Tempo (Meses) 0 25°C	Tempo (Meses) 1 40°C (+/- 2° C)	Tempo (Meses) 2 40°C (+/- 2° C)	Tempo (Meses) 3 40°C (+/- 2° C)
Aspecto	Líquido homogêneo	Líquido homogêneo	Líquido homogêneo	Líquido homogêneo	Líquido homogêneo
Cor	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
Densidade (g/mL)	1,12	1,13	1,13	1,13	1,13
Identificação	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Odor	Característico	Característico	Característico	Característico	Característico
pH	5,79	5,92	5,77	5,78	5,64
Sabor	Cereja	Cereja	Cereja	Cereja	Cereja
Teor (%)	94,28 ± 0,2	97,93 ± 0,1	96,20 ± 0,04	98,00 ± 0,2	99,56 ± 0,3
Uniformidade de Volume	99,7%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%

Todos os parâmetros avaliados foram comparados com a amostra de referência e se apresentaram dentro dos limites farmacopeicos durante todo tempo de estudo. Com relação ao teste de viscosidade (Figuras 1 e 2), a amostra 11 foi classificada como um líquido newtoniano, pois sua viscosidade apresenta proporcionalidade entre a tensão de corte e o gradiente de corte a uma dada temperatura, permitindo que seu fluxo seja contínuo (LACHMAN, et al., 2001)



**Figura 01** Viscosidade aparente da amostra 11, com *spindle 2*, no tempo inicial. O teste de viscosidade foi efetuado sob temperatura de  $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .



**Figura 02** Viscosidade aparente da amostra referência e amostra 11, com *spindle 2*, após submetido por 3 meses ao teste de estabilidade acelerada. O teste de viscosidade foi efetuado sob temperatura de  $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

## CONCLUSÃO

Nas condições experimentais em que o trabalho foi realizado conclui-se que o objetivo proposto foi atingido; foi possível produzir xarope de cloreto de potássio a 6% com sabor agradável. A formulação contendo 6% de cloreto de potássio; 0,05% de aroma artificial de cereja; 0,30% de carboximetilcelulose; 0,18% de metilparabeno; 0,02% de propilparabeno; 3% de propilenoglicol; 0,15% de sacarina sódica; 30% de sorbitol a 70%, 0,01% de vanilina e água como veículo apresentou as melhores características organolépticas, apresentando propriedades satisfatórias em relação aos testes realizados, principalmente no que tange ao aspecto, teor, umidade e pH. A formulação proposta apresentou características tecnológicas adequadas para produção em larga escala..

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN Jr, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. *Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, p.365-394.
- ALLEN, V. Manipulando soluções. *Int. J. Pharm.Comp.* Edição Brasileira. v.6, n.2., p.109-113, 2004.
- BILLANY, M. Soluções. *In: Aulton M.E. Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed, 2005, Cap. 8, p.318-329.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.
- CALLAHAN, K.S. Sangue, líquidos, eletrólitos e drogas hematológicas. *In: GENNARO, A.R. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia*. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, cap. 66, p. 1312.
- CHAN, D.S. Estabilidade de formulações líquidas de uso oral manipuladas em farmácia. *Int. J. Pharm.Comp.* Edição Brasileira. v. 3, n.4, p.138-141, 2001.
- FERREIRA, A.O. *Guia prático da Farmácia Magistral*, 3. ed. São Paulo: Pharmabooks. 2008. v.2, Cap. 10, p. 195-242.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
- GIL, E.S. (Org) *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*, 2. ed., São Paulo: Pharmabooks, 2007, 485 p.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. v. I. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, p212 a 253.

- PALUDETTI, L.A. Critérios para preparação de líquidos para administração por via oral. **Int. J. Pharm. Comp.** Edição Brasileira. v. 6, n. 4. p. 192-194, 2004.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990. v. 2. p.135 - 171.
- ROWE, R.C.; SHESKEY, P.; OWEN, S.C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Washington: American Pharmaceutical Association, 2005. p. 1-2, 97-99, 390-392, 526-528.