

DIETILPROPIONA, FEMPROPOREX, DIAZEPAM E FENOLFTALEÍNA: DETERMINAÇÃO EM FORMULAÇÕES PARA EMAGRECIMENTO.*

Maria Auxiliadora CHAVES **
Amélia Shioko AKATUKA **
Luz Marina TRUJILLO **

RIALA6/759

CHAVES, M.A.; AKATUKA, A.S. & TRUJILLO, L.M. - Dietilpropiona, femproporex, diazepam e fenolftaleína: determinação em formulações para emagrecimento. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(1): 36-43, 1994.

RESUMO: Com o objetivo de analisar dietilpropiona, femproporex, diazepam e fenolftaleína em formulações para regime de emagrecimento, foi desenvolvido um método de separação e determinação destas substâncias, utilizando procedimentos volumétricos e espectrofotométricos nas regiões do ultravioleta e visível.

DESCRIPTORIOS: dietilpropiona; femproporex; diazepam; fenolftaleína; formulações.

INTRODUÇÃO

As formulações para regime de emagrecimento são preparações farmacêuticas manipuladas segundo prescrição médica para o tratamento dos diversos tipos de obesidade. Tais formulações apresentam características individuais quanto a composição e quantidade dos princípios ativos afim de atender às necessidades particulares de cada caso.

Dentre as formulações mais frequentemente preparadas em farmácias de manipulação, destacamos a seguinte combinação de princípios ativos: dietilpropiona (anorexígeno), femproporex (anorexígeno), diazepam (ansiolítico)^{1,5,6,9} e fenolftaleína (laxante)^{6,9,13}.

A dispensação destas fórmulas exige total profissionalismo, por se tratar da manipulação de princípios ativos que causam dependência física e psíquica^{1,5,6,9,11} e reações de intoxicação¹¹; sendo, ainda, substâncias sob controle de Órgãos de Fiscalização.

Os princípios ativos dietilpropiona e femproporex, derivados da beta-feniletilamina, são classificados farmacologicamente como drogas simpato-

tomiméticas^{6,9,11} que em virtude de características estruturais e propriedades físicas exercem efeito estimulante significativo no Sistema Nervoso Central (SNC)¹³, à nível dos nervos hipotalâmicos¹. São considerados agentes anorexígenos pois atuam na supressão do apetite^{6,9,13} e sensação de fome¹³; daí serem utilizados como auxiliares no tratamento da obesidade.

O princípio ativo diazepam, um benzodiazepínico, é classificado farmacologicamente como droga depressora do SNC^{1,13} com os seguintes principais efeitos terapêuticos: hipnótico/sedativo, ansiolítico, relaxante muscular e anticonvulsivante^{1,6,11}. Sendo um agente ansiolítico é utilizado na terapia medicamentosa de estados de ansiedade^{5,6,9} característicos em certos casos de pacientes obesos.

O princípio ativo fenolftaleína, substância derivada do difenilmetano, é classificado farmacologicamente como estimulante laxativo^{6,9,13}, pois provoca o acúmulo de água e eletrólitos no lúmen do cólon e, também, aumenta a motilidade intestinal⁶. O efeito laxante da fenolftaleína contribui como adjuvante na diminuição do peso corpóreo.

* Realizado na Seção de Química Farmacêutica do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

O controle de qualidade desses medicamentos abrange todos os princípios que devem ser seguidos pelos fabricantes, responsáveis técnicos e autoridades governamentais para garantir a eficácia e inocuidade desses produtos. Sabe-se que toda substância farmacologicamente ativa apresenta ao lado do efeito desejado o perigo da toxicidade¹⁰.

Muitas vezes, por motivos diversos, o consumidor é lesado, tendo o seu tratamento comprometido pelo fato destas fórmulas manipuladas não corresponderem à prescrição médica.

Diante das atribuições deste Instituto em Vigilância Sanitária, especificamente de medicamentos, vimos a necessidade da elaboração de um método analítico para a determinação quantitativa dos princípios ativos citados.

O presente trabalho introduz um método analítico para a determinação dos princípios ativos dietilpropiona, femproporex, diazepam e fenoltaleína em quatro formulações distintas, quanto a proporção dos mesmos, utilizando padrões de referência na reconstituição das fórmulas.

MATERIAL E MÉTODO

O método desenvolvido foi aplicado em formulações reconstituídas com padrões de referência em quatro proporções diferentes dos princípios ativos.

As quatro fórmulas estudadas estão apresentadas no quadro seguinte:

Quantidade (em miligramas) dos princípios ativos segundo a fórmula

Princípio Ativo	Fórmula (mg)			
	A	B	C	D
Dietilpropiona, cloridrato	75	50	30	25
Femproporex, cloridrato	30	25	20	20
Diazepam	10	05	05	03
Fenoltaleína	30	30	30	30

O procedimento geral deste método é constituído de quatro etapas, estando o esquema de separação dos componentes da fórmula resumido na Figura 1.

1ª Etapa:

Determinação quantitativa do total dos princípios ativos cloridrato de dietilpropiona, cloridrato de femproporex e diazepam.

Material:

Bequer de 250 ml
Bureta de 10 ml
Funil de separação de 250 ml
Funil de vidro
Pipetas graduadas de 1 e 5 ml
Proveta graduada de 50 ml

Reagentes:

Clorofórmio pa
Solução de ácido perclórico 0,1N SV
Solução de cristal violeta SI
Solução de hidróxido de sódio 10% SR
Sulfato de sódio anidro pa

Procedimento:

Determinar o peso do conteúdo médio de vinte cápsulas.

Pesar exatamente uma quantidade de amostra equivalente a 50 mg de cloridrato de dietilpropiona, 25 mg de cloridrato de femproporex e 5 mg de diazepam. Transferir para funil de separação de 250 ml com o auxílio de 5 ml de água e adicionar 3 ml de solução de hidróxido de sódio 10%. Extrair sucessivamente com quatro porções de 30 ml de clorofórmio. Filtrar os extratos de clorofórmio combinados através de 1g de sulfato de sódio anidro sobre algodão pré-lavados com o solvente. Recolher o filtrado em bequer de 250 ml. Adicionar 2 gotas de solução de cristal violeta e titular, imediatamente, com solução de ácido perclórico 0,1N até o ponto de viragem de coloração verde esmeralda. Efetuar um branco e fazer a correção necessária. Cada ml de solução de ácido perclórico 0,1N equivale a 23,84 mg do total de cloridrato de dietilpropiona, cloridrato de femproporex e diazepam.

2ª Etapa:

Determinação quantitativa dos princípios ativos cloridrato de dietilpropiona e diazepam.

Equipamentos:

Espectrofotômetro de absorção na região do ultravioleta e visível (Hewlett Packard 8451A) Diode Array

Rotaevaporador (Fisatom 802)

Material:

Balão de fundo chato de 300 ml
Balão volumétrico de 100 ml
Funil de separação de 250 ml
Funil de vidro
Pipeta graduada de 5 ml
Pipetas volumétricas de 2 e 15 ml
Proveta graduada de 50 ml

Reagentes:

Clorofórmio pa
Padrão de referência de cloridrato de dietilpropiona
Padrão de referência de diazepam
Solução de ácido clorídrico 0,1 N SR
Solução de ácido sulfúrico etanólico 0,1 N SR
Solução de hidróxido de sódio 10% SR

Procedimento:

Pesar exatamente uma quantidade de amostra equivalente a 50 mg de cloridrato de dietilpropiona, 25 mg de cloridrato de femproporex e 5 mg de diazepam.

Transferir para um funil de separação com o auxílio de 5 ml de água e adicionar 3 ml de solução de hidróxido de sódio 10%. Extrair sucessivamente com quatro porções de 30 ml de clorofórmio, recolhendo os extratos em um segundo funil de separação de 250 ml.

Extrair as fases clorofórmicas combinadas com quatro porções de 20 ml de solução de ácido clorídrico 0,1 N recolhendo os extratos ácidos em um balão volumétrico de 100 ml. Adicionar solução de ácido clorídrico 0,1 N, completar o volume e agitar.

Reservar a fase clorofórmica para a determinação do diazepam.

Da solução ácida pipetar 2 ml para um balão volumétrico de 100 ml. Adicionar solução de ácido clorídrico 0,1N, completar o volume e agitar. Preparar uma solução padrão de cloridrato de dietilpropiona de concentração conhecida de aproximadamente 10 ug por ml em solução de ácido clorídrico 0,1N. Concomitantemente, determinar as absorvâncias das soluções da amostra e do padrão em cubetas de 1 cm a um comprimento de onda de 254 nm em espectrofotômetro, usando solução de ácido clorídrico 0,1 N como branco. Calcular a quantidade de cloridrato de dietilpropiona na amostra através da fórmula seguinte:

$$Ca = \frac{Aa \times Cp \times D \times M}{Ap \times T \times 1000}$$

Onde,

Ca = Quantidade de cloridrato de dietilpropiona em mg por conteúdo médio.
Aa = Absorvância da amostra
Ap = Absorvância do padrão
Cp = Concentração do cloridrato de dietilpropiona em ug por ml na solução padrão.
D = Fator de diluição
T = Tomada de ensaio em mg.
M = Peso do conteúdo médio da amostra em mg.

Recolher a solução clorofórmica em um balão de fundo chato de 300 ml, filtrando através de 1 g de sulfato de sódio anidro sobre algodão pré-lavados com o solvente. Evaporar o solvente em rotaevaporador à uma temperatura de $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Dissolver o resíduo com várias pequenas porções de solução de ácido sulfúrico etanólico 0,1 N, transferindo para um balão volumétrico de 100 ml. Adicionar solução de ácido sulfúrico etanólico 0,1 N, completar o volume e agitar. Desta solução pipetar 15 ml para um balão volumétrico de 100 ml. Adicionar solução de ácido sulfúrico etanólico 0,1 N, completar o volume e agitar. Preparar uma solução padrão de diazepam de concentração conhecida de aproximadamente 15 ug por ml em solução de ácido sulfúrico etanólico 0,1 N. Concomitantemente, determinar as absorvâncias das soluções da amostra e padrão em cubetas de 1 cm a um comprimento de onda de 284 nm em espectrofotômetro, usando solução de ácido sulfúrico etanólico 0,1 N como branco. Calcular a quantidade de diazepam na amostra através da fórmula seguinte:

$$Ca = \frac{Aa \times Cp \times D \times M}{Ap \times T \times 1000}$$

Onde,

Ca = Quantidade de diazepam em mg por conteúdo médio.
Aa = Absorvância da amostra
Ap = Absorvância do padrão
Cp = Concentração do diazepam em ug por ml na solução padrão.
D = Fator de diluição
T = Tomada de ensaio em mg.
M = Peso do conteúdo médio da amostra em mg.

3ª Etapa:

Determinação quantitativa do princípio ativo cloridrato de femproporex.

Procedimento:

A partir dos resultados obtidos na primeira e segunda etapas, calcular, por diferença, a quantidade de cloridrato de femproporex. O cálculo está expresso na fórmula seguinte:

$$F = Q - (P + Z)$$

Onde,

F = Quantidade de cloridrato de femproporex em mg por conteúdo médio.
Q = Quantidade total de cloridrato de dietilpropina, cloridrato de femproporex e diazepam em mg por conteúdo médio.
P = Quantidade de cloridrato de dietilpropiona em mg por conteúdo médio.
Z = Quantidade de diazepam em mg por conteúdo médio.

4ª Etapa:

Determinação quantitativa do princípio ativo fenoltaleína.

Equipamentos:

Espectrofotômetro de absorção na região do ultravioleta e visível (Hewlett Packard 8451A) Diode Array

Material:

Balões volumétricos de 50 e 100 ml
Funil de vidro
Pipetas volumétricas de 1 e 2 ml
Proveta graduada de 50 ml

Reagentes:

Etanol pa
Padrão de referência de fenoltaleína
Solução de hidróxido de sódio 0,1 N SR

Procedimento:

Pesar exatamente uma quantidade de amostra equivalente a 30 mg de fenoltaleína. Transferir para um balão volumétrico de 100 ml com o auxílio de 20 ml de etanol. Adicionar etanol, completar o volume e agitar. Filtrar esta solução através de papel de filtro Watmann nº 40.

Preparar uma solução padrão de fenoltaleína de concentração conhecida de aproximadamente 250 ug por ml em etanol.

Pipetar 2 ml da solução da amostra e solução padrão para 2 balões volumétricos de 50 ml. Adicionar a cada um dos frascos 23 ml de etanol e 1 ml de solução de hidróxido de sódio 0,1 N. Completar o volume com água e agitar. Concomitantemente, determinar as absorbâncias da amostra e padrão em cubetas de 1 cm a um comprimento de onda de 556 nm em espectrofotômetro, usando etanol como branco. Calcular a quantidade de fenoltaleína na amostra através da fórmula seguinte:

$$Ca = \frac{Aa \times Cp \times D \times M}{Ap \times T \times 1000}$$

Onde,

- Ca = Quantidade de fenoltaleína em mg por conteúdo médio.
Aa = Absorbância da amostra
Ap = Absorbância do padrão
Cp = Concentração de fenoltaleína em ug por ml na solução padrão.
D = Fator de diluição
T = Tomada de ensaio em mg
M = Peso do conteúdo médio da amostra em mg

RESULTADOS

Para cada fórmula estudada foram executadas seis determinações de cada etapa do procedimento geral descrito.

Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 1:

TABELA 1

Quantidade (em miligramas) dos princípios ativos segundo a fórmula

Princípio ativo	Fórmula (mg)			
	A	B	C	D
Dietilpropiona, cloridrato	76,34	51,25	31,47	25,77
	75,90	50,70	30,90	25,57
	75,61	50,65	30,76	25,53
	75,47	50,58	30,64	25,17
	75,47	50,38	30,57	25,14
	75,32	49,90	30,57	24,86
Femproporex, cloridrato	32,25	25,51	21,24	19,99
	33,03	26,15	19,92	20,19
	33,46	24,98	20,33	19,65
	32,47	25,07	20,15	20,12
	30,12	25,35	19,95	20,22
	30,55	24,66	19,72	20,59
Diazepam	10,46	4,87	5,47	3,19
	10,12	4,78	5,32	3,19
	9,98	4,78	4,95	3,16
	9,88	4,76	4,95	3,05
	9,78	4,68	4,91	2,98
	9,50	4,63	4,84	2,89
Fenoltaleína	31,38	30,38	30,45	29,30
	31,38	30,17	30,31	29,30
	31,04	30,03	30,10	29,10
	30,70	29,96	30,03	29,00
	30,43	29,96	29,82	28,70
	29,60	29,89	29,61	28,60

TABELA 2

Medidas da variabilidade da quantidade total (em miligramas) dos princípios ativos cloridrato de dietilpropiona, cloridrato de femproporex e diazepam segundo a fórmula

Medidas da variabilidade	Fórmula			
	A	B	C	D
X	117,62	80,61	56,11	48,54
S	3,24	0,84	1,17	0,10
s	1,80	0,92	1,08	0,32
CV	1,53	1,14	1,93	0,65

- X = média aritmética (mg)
S = variância (mg²)
s = desvio padrão (mg)
CV = coeficiente de variação (por cento)

Os resultados obtidos nas quatro etapas do procedimento geral foram submetidos à tratamento estatístico. As medidas da variabilidade destes resultados são apresentados nas Tabelas 2 e 3.

TABELA 3

Medidas de variabilidade da quantidade (em miligramas) dos princípios ativos segundo a fórmula

Medidas da variabilidade	Fórmula (mg)			
	A	B	C	D
Dietilpropiona cloridrato				
X	75,69	50,58	30,82	25,34
S	0,14	0,19	0,12	0,11
s	0,38	0,44	0,34	0,34
CV	0,50	0,86	1,11	1,34
Femproporex, cloridrato				
X	31,98	25,29	20,22	20,13
S	1,82	0,27	0,29	0,09
s	1,35	0,52	0,54	0,31
CV	0,70	2,04	2,68	1,53
Diazepam				
X	9,95	4,75	5,07	3,08
S	0,11	0,01	0,07	0,02
s	0,32	0,08	0,26	0,12
CV	3,26	1,77	5,07	4,05
Fenolftaleína				
X	30,76	30,07	30,05	29,00
S	0,46	0,03	0,10	0,09
s	0,68	0,18	0,31	0,30
CV	2,21	0,50	1,03	1,02

X = média aritmética (mg)
 S = variância (mg²)
 s = desvio padrão (mg)
 CV = coeficiente de variação (por cento)

TABELA 4

Média (em porcentagem) da recuperação do método para cada princípio ativo segundo a fórmula

Princípio ativo	Fórmula (por cento)			
	A	B	C	D
Dietilpropiona, cloridrato	110,92	101,16	102,73	101,36
Femproporex, cloridrato	106,60	101,15	101,10	100,65
Diazepam	99,50	95,00	101,40	102,67
Fenolftaleína	102,53	100,23	100,17	99,67

Os resultados obtidos no procedimento geral foram utilizados na avaliação da recuperação do método. Os percentuais da recuperação do método são apresentados na Tabela 4.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O presente trabalho introduz um método analítico destinado ao estudo de formulações para regime de emagrecimento, que podem representar quase todo o universo das prescrições médicas mais solicitadas e manipuladas em farmácias magistrais nos últimos dez anos.

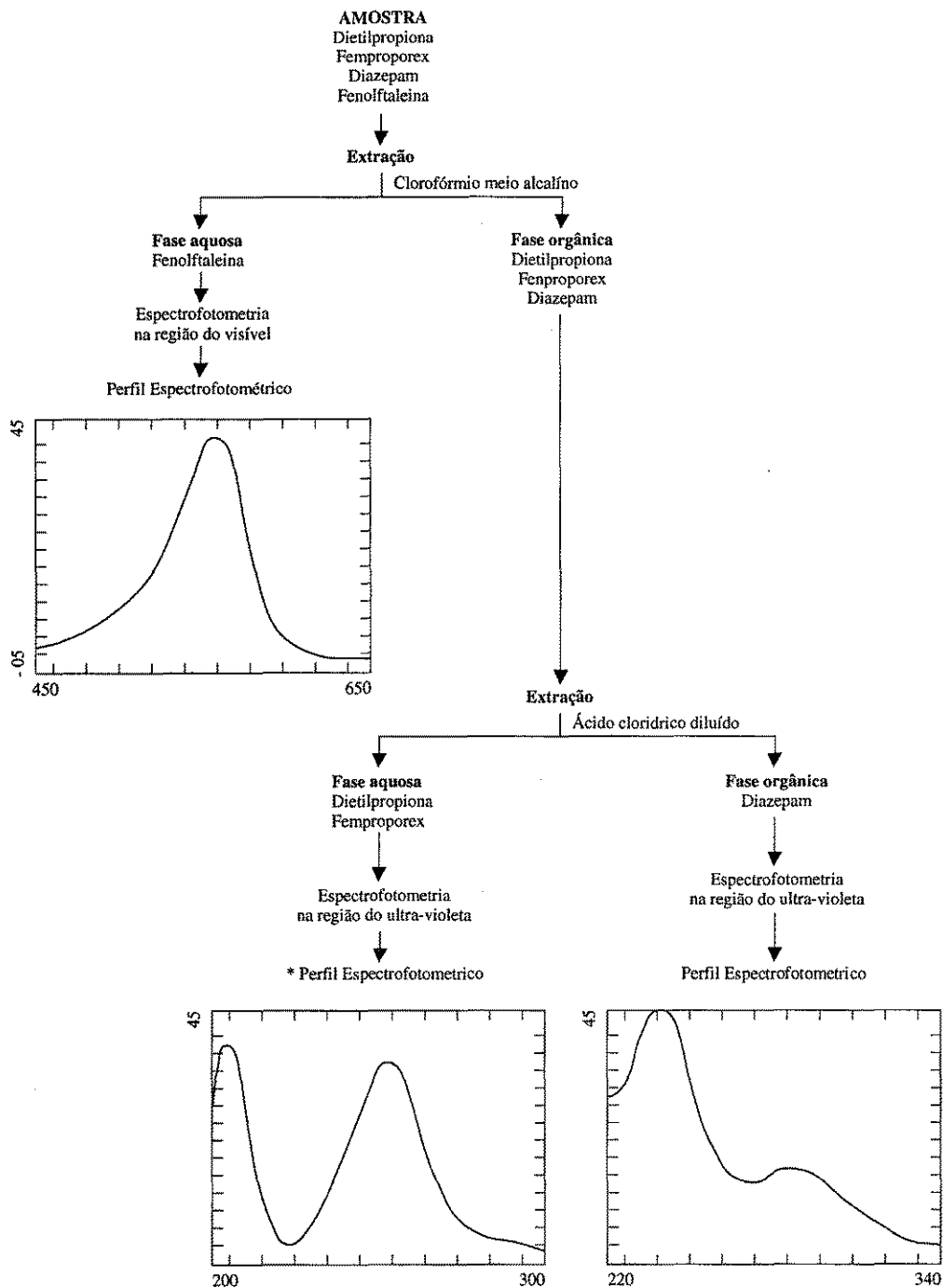
A primeira etapa do procedimento, na qual determina-se a quantidade total dos princípios ativos cloridrato de dietilpropiona, cloridrato de femproporex e diazepam, é importante por duas razões principais:

- Análise prévia das condições gerais da amostra; pois, fornece a quantidade total da maioria dos componentes da fórmula e, ainda, propõe um indicativo de procedimentos na etapa seguinte.
- O resultado obtido é utilizado, posteriormente, no cálculo da quantidade de cloridrato de femproporex.

O procedimento desta etapa é constituído de duas operações analíticas, extração e titulação, sendo, deste modo, mínima a perda durante sua execução. Não ocorre interferência por parte dos excipientes mais comumente utilizados nestas formulações, como amido, lactose, talco e carboximetilcelulose, porque estas substâncias além de não serem extraídas pelo solvente em meio alcalino, também não reagem com a solução titulante. Como observa-se na Tabela 2, o valor máximo de coeficiente de variação é de 1,93.

A segunda etapa do procedimento consiste na determinação da quantidade de cloridrato de dietilpropiona e diazepam. É a etapa mais importante, pois nesta ocorre a separação dos componentes da fórmula, com exceção do cloridrato de femproporex.

Sabe-se na teoria e na prática que substâncias de diferentes fontes podem interferir na determinação espectrofotométrica da substância analisada. Estes interferentes podem ser originários de excipientes, impurezas da manipulação, produtos de decomposição e, ainda, outros componentes da formulação que absorvem em regiões próximas ao comprimento de onda de máxima absorção do composto analisado². Neste trabalho, observa-se que o cloridrato de femproporex é extraído juntamente com o cloridrato de dietilpropiona. Porém, verifica-se que no doseamento do cloridrato de dietilpropiona, por espectrofo-



* O FEMPROPOREX não interfere na determinação da DIETILPROPIONA por apresentar valor pouco significativo de absorvância nesta faixa de comprimento de onda.

FIGURA 1

Esquema geral da separação dos componentes da fórmula

tometria na região do ultravioleta, mesmo na presença de cloridrato de femproporex como substância que absorve a um comprimento de onda próximo à 254 nm (comprimento de onda de máxima absorção do cloridrato de femproporex é 252, 258 e 264 nm), não há interferência na leitura. Isto justifica-se porque a máxima absorção do cloridrato de femproporex na concentração da solução da amostra é suficientemente pequena (solução ácida, 258 nm - E1% = 8) que o seu produto pode ser ignorado².

O diazepam apresenta máxima absorção em dois comprimentos de onda, 240 e 284 nm. Utiliza-se o comprimento de onda de 284 nm, pois nesta faixa de trabalho, não há, seguramente, desvio do espectro de absorção ocasionado por possível interferência dos demais componentes da fórmula.

O procedimento dessa etapa é constituído de várias operações analíticas e, ainda, trabalha-se com quantidades mínimas dos princípios ativos; do que decorre a possibilidade de erros maiores durante sua execução. Desta forma, a habilidade do analista e o cumprimento rigoroso da técnica descrita são de suma importância para obtenção de resultados satisfatórios.

Observando-se a Tabela 3, os valores máximos de coeficiente de variação para cloridrato de dietilpropiona e diazepam são de 1,34 e 5,07, respectivamente.

A terceira etapa é a determinação da quantidade de cloridrato de femproporex, calculada a partir da diferença dos resultados obtidos nas duas etapas anteriores. O valor máximo de coeficiente de variação é de 2,68, como mostra a Tabela 3.

Na quarta etapa, determina-se a quantidade de fenolfaleína por espectrofotometria na região do visível, através de reação química, resultando em composto colorido⁸ facilmente caracterizado. Esta reação é muito importante, porque pode ser utilizada na pesquisa prévia da presença ou não da fenolfaleína na formulação. Outro fator a considerar re-

ferre-se ao fato de que nas formulações desta natureza somente a fenolfaleína apresenta estrutura química capaz de promover alteração em sua molécula, com formação de composto colorido, na presença de solução alcalina, mesmo bastante diluída. Em decorrência desta propriedade química da fenolfaleína, pode-se utilizar este procedimento em qualquer formulação que a contenha. O valor máximo de coeficiente de variação é de 2,21, como observa-se na Tabela 3.

Observando-se a Tabela 3, tem-se os seguintes valores máximos de coeficiente de variação para cada um dos princípios ativos: cloridrato de dietilpropiona, 1,34; cloridrato de femproporex, 2,68; diazepam, 5,07 e fenolfaleína, 2,21. Sendo o coeficiente de variação, em termos estatísticos, uma medida de dispersão, definida como o desvio padrão expresso em porcentagem da média³, conclui-se que no método apresentado para cada um dos princípios ativos, a variabilidade relativa dos resultados não excede o limite percentual de 5,07.

Observando-se a Tabela 4, tem-se os seguintes valores percentuais mínimo e máximo da recuperação do método: 99,64 e 102,38, respectivamente.

Estatisticamente, é prática considerar satisfatórios aqueles resultados compreendidos entre 90 e 110% em relação ao valor declarado dos princípios ativos em produtos acabados

Avaliando-se os resultados de coeficiente de variação e porcentagem de recuperação do método, assegura-se a eficiência e confiabilidade dos procedimentos analíticos apresentados.

Define-se o método estudado neste trabalho como sendo aceitável e aplicável aos serviços de rotina do laboratório. Isto porque comparando os erros analíticos observados, estimados por tratamento estatístico a partir dos resultados experimentais, com os limites de erro permitidos e definidos, verifica-se que os erros observados são menores que os erros permitidos¹².

RIALA6/759

CHAVES, M.A.; AKATUKA, A.S. & TRUJILLO, L.M. - Diethylpropion, Fenproporex, Diazepam and Phenolphthalein - determination in formulation for slim.. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(1): 36-43, 1994.

ABSTRACT: In order to analyse diethylpropion, fenproporex, diazepam and phenolphthalein in formulas for slim, a method of isolation and determination of these substances was developed, making use of volumetric and ultraviolet visible spectrophotometric procedures.

DESCRIPTORS: diethylpropion; fenproporex; diazepam; phenolphthalein; formulations.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASHTON, H. - Brain Function and Psychotropic Drugs. Oxford University Press, 1992. p. 55-68, 75-7, 105.
2. BECKETT, A.H. & STENLAKE, J.B. - Practical Pharmaceutical Chemistry. 4th ed., London, The Athlone Press, 1988. p. 2, 281-2.
3. BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P. & GOTLIEB, S.L.D. - Bioestatística. 1ª ed. rev., São Paulo, Editora Pedagógica e Universitária Ltda, 1981, p. 69-98.
4. CLARKE'S - Isolation and Identification of Drugs. 2nd ed., London, The Pharmaceutical Press, 1986, p. 526-7, 538-9, 617, 885.
5. GARATTINI, S.; MUSSINI, E. & RANDALL, L.O. - The Benzodiazepines. New York, Raven Press, 1973. p. 22-4, 545.
6. GOODMAN AND GILMAN'S - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed., New York, Pergamon Press, 1990, p. 187-218, 428-9, 920-1.
7. GUEDES, M.L.S. & GUEDES, J.S. - Bioestatística para Profissionais de Saúde, 1ª ed., Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico S.A., 1988. p. 68-77.
8. LEBEAU, P. & JANOT, M.M. - Traité de Pharmacie Chimique. 4eme ed., Paris, Libraires de L'Academie de Medecine, 1955-56. p. 1128-32.
9. MARTINDALE - The Extra Pharmacopoeia. 29th ed., London, The Pharmaceutical Press, 1989. p. 728-31, 1102-3, 1144, 1441-2.
10. SANTORO, M.I.R.M. - Introdução ao Controle de Qualidade de Medicamentos. São Paulo, Editora da Universidade de São Paulo, 1988, p. 4-9, 16-9.
11. SCHVARTSMAN, S. - Intoxicações Agudas. 4ª ed., São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1991. p. 34. 75-6, 84-5.
12. TIETZ, N.W. - Fundamentals of Chemical Chemistry. 3rd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1987. p. 230.
13. WILSON, C.O.; GISVOLD, O. & DOERG, R.F. - Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1977. p. 374-7, 416-20, 952-4.

Recebido para publicação: 26.10.93