



Desenvolvimento de uma formulação de cloridrato de metoclopramida sob a forma de filme hidrogelatinoso

Development of a metoclopramide hydrochloride formulation in a water soluble membrane

Recebido em 07/08/2011

Aceito em 12/12/2012

 Nilsa Maria Galvão Almeida^{1*}, Thalita de Jesus Lopes¹, Marco Vinícius Chaud²
¹Curso de Graduação em Farmácia. Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil

²Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil

RESUMO

Náuseas e vômitos são sinais e sintomas de origens diferentes e estão ligados a distúrbios fisiopatológicos e emocionais. Náusea é a sensação desagradável associada à necessidade de vomitar, enquanto que o vômito é a expulsão forçada do conteúdo gástrico. Como a via bucal promove uma absorção rápida do fármaco e menor estímulo emético, é uma boa alternativa à via parenteral. O objetivo deste trabalho foi desenvolver formulações antieméticas, contendo metoclopramida, sob a forma de filme hidrogelatinoso para dissolução rápida na cavidade oral. A base do filme é o polímero carboximetilcelulose de sódio altamente purificada (CMC), adicionada de propilenoglicol e sorbitol. A CMC foi hidratada para formação de um gel. Para preparação do filme, o gel foi depositado sobre lâminas de vidro por espalhamento ou moldagem. Os filmes foram mantidos em local seco até peso constante. Após a secagem, os filmes foram divididos para uma área de 6 cm² e avaliados quanto à transparência, rigidez, sabor e teor de ativo. A concentração de metoclopramida nos filmes foi determinada por espectroscopia UV (309 nm). O filme obtido apresentou aspecto uniforme e o teor de ativo foi de 145 mg/cm². Considerando os resultados preliminares obtidos neste estudo, os filmes hidrogelatinosos para dissolução oral, podem ser uma alternativa útil para administração de medicamentos a pessoas com dificuldade de deglutição ou para fármacos que sofrem extensa metabolização hepática.

Palavras-chave: Tecnologia Farmacêutica, Sistemas de Liberação de Medicamentos, Metoclopramida

ABSTRACT

Nausea and vomiting are signs and symptoms of different origins and are linked to pathophysiological disorders and emotional. Nausea is the unpleasant sensation associated with the need to vomit, whereas vomiting is the forceful expulsion of gastric contents. As the oral pathway promotes rapid absorption of the drug and less emetic stimulus, is a good alternative to the parenteral route. The objective of this study was to develop antiemetic formulations containing metoclopramide, in the form of water soluble membrane for rapid dissolution in the oral cavity. The film base is the polymer carboxymethylcellulose sodium highly purified (CMC) added of propyleneglycol and sorbitol. The CMC was hydrated to form a gel. For preparation of the film, the gel was deposited on glass slides by scattering or molding. The films were kept in a dry place until a constant weight. After drying, the films were divided into an area of 6 cm² and evaluated for transparency, stiffness, flavor and active content. The concentration of metoclopramide in the films, was determined by technique spectroscopy UV (309 nm). The film obtained, had uniform appearance and content asset was 145 mg/cm². Considering the preliminary results obtained in this study, water soluble membrane for dissolving oral, can be a useful alternative for drug delivery to the people who have difficulty swallowing or drugs that undergo extensive hepatic metabolism.

Keywords: Technology Pharmaceutical, Drug Delivery Systems, Metoclopramide

INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos são sinais e sintomas de origens diferentes e estão ligados a distúrbios fisiopatológicos e

emocionais. A distinção entre estes sinais e sintomas é importante uma vez que o tratamento farmacológico exige

* Nilsa Maria Galvão Almeida, Universidade de Sorocaba, Av. Domingos José Vieira, 751 - CEP: 18200-300, Sorocaba, SP, Brasil, Telefone: (15) 9718-3570, E-mail: nilsa.almeida@edu.uniso.br

escolha criteriosa de medicamentos. Náusea é a sensação desagradável associada à necessidade de vomitar, enquanto que o vômito é a expulsão forçada do conteúdo gástrico (Lages et al., 2005).

O ato de vomitar é controlado pelo centro do vômito, localizado na formação reticular lateral na medula. Recebe aferências da zona de gatilho quimiorreceptora (assoalho do 4º ventrículo), aparelho vestibular, cerebelo, mecanorreceptores e quimiorreceptores no estômago e duodeno. Os tipos de receptores envolvidos na transmissão de impulsos ao centro do vômito são: os acetilcolínicos muscarínicos, os dopaminérgicos (D2), os histamínicos (H1), os opióides, os serotoninérgicos (5-HT3) e os neurocinínicos (NK-1) (Berne & Levy, 1996).

A náusea é o reconhecimento consciente da excitação subconsciente em área do bulbo cerebral. A náusea está estreitamente associada ao centro do vômito, podendo ser causada por impulsos irritativos provenientes do trato gastrointestinal. Estes impulsos se originam na parte inferior do cérebro associado à cinetose ou provenientes do córtex cerebral e dão início ao vômito. Por vezes, o vômito ocorre sem náusea, indicando que apenas certas regiões do centro do vômito estão associadas a esta sensação (Guyton & Hall, 2002).

Os fármacos antieméticos são usados para impedir ou minimizar os efeitos da náusea e conseqüentemente do vômito. Eles agem através de uma ampla gama de mecanismos. Alguns atuam nos centros de controle medular (centro do vômito e zona de disparo de quimiorreceptores) enquanto outros afetam receptores periféricos (Decs, 2011).

A ocorrência de episódio de vômito não requer terapia antiemética obrigatória, pois pode ser autolimitado e até resolutivo de alguma agressão externa. Os antieméticos são utilizados quando, além do desconforto, podem ocorrer complicações sistêmicas graves, tais como desidratação, alcalose hipoclorêmica e pneumonia aspirativa (Brasil, 2010b).

De forma geral, na fase mais aguda, o tratamento do vômito é limitado para medicamentos de administração oral. Na maioria das vezes, a forma de escolha para administração de antieméticos é a parenteral. Além do custo elevado deste tipo de tratamento o desconforto provocado pela dor da injeção é causa de baixa aceitação deste tipo de tratamento.

A metoclopramida, quimicamente chamada de cloridrato de(N – dietilamino etil) - 2-metoxi – 4 – amino – 5 – cloro - benzamida (Figura 1), é um composto na forma de pó cristalino branco, muito solúvel em água, inodoro e de sabor amargo (Gennaro, 2000).

O cloridrato de metoclopramida é encontrado comercialmente nas formas farmacêuticas de comprimidos, solução oral, gotas pediátricas e solução injetável. Como antiemético, a posologia para administração oral é de 10 mg, 3 vezes ao dia (Hardman & Limbird, 2003).

A metoclopramida é um antagonista dos receptores dopamínicos, que atua na zona de gatilho quimiorreceptora. Também atua acentuando a motilidade da musculatura lisa do esôfago até o intestino delgado proximal, acelerando o esvaziamento do conteúdo gástrico

e intestinal (Rang & Dale, 2007).

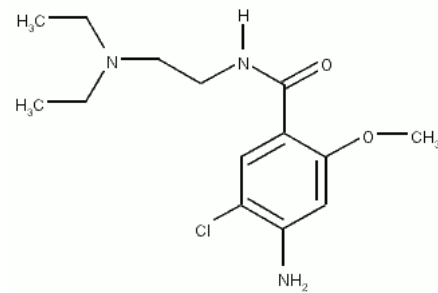


Figura 1. Estrutura química da metoclopramida (Fonte: Gennaro, 2000)

A metoclopramida é rápida e totalmente absorvida quando administrada por via oral, mas o metabolismo hepático reduz sua biodisponibilidade em cerca de 75%. Após absorção, a metoclopramida é distribuída rapidamente na maioria dos tecidos e, do mesmo modo, atravessa a barreira hematoencefálica (Brunton et al., 1996).

A liberação da prolactina é estimulada pela metoclopramida aumentando a produção de leite materno e também pode atravessar a placenta, mas o seu uso não gera má formação fetal, nem toxicidade neonatal (Rang & Dale, 2007).

Cerca de 30% da metoclopramida é excretada inalterada na urina e o restante é eliminado na urina, na bile após conjugação com sulfato ou ácido glicurônico ou através do leite materno. A meia vida da metoclopramida na circulação é cerca de 4 a 6 horas, mas pode ser de até 24 horas em pacientes com insuficiência renal (Hardman & Limbird, 2003).

Apesar da biodisponibilidade relativamente boa, quando administrada por via oral na fase aguda dos sintomas de náusea ou vômito, é praticamente impossível reter o medicamento no estômago o tempo necessário para a absorção de uma dose efetiva do fármaco.

Outro fator limitante para administração de medicamentos por via oral é a dificuldade de deglutição das crianças, idosos e pessoas inconsciente ou com obstrução do trato digestório superior.

Certos fármacos pouco solúveis ou pouco permeáveis não são facilmente absorvidos pelo trato gastrointestinal. Neste caso, a biodisponibilidade é baixa e leva à necessidade de doses frequentes de uma grande quantidade de fármaco, a fim de fornecer e manter níveis terapêuticos favoráveis (Pilgaonkar et al., 2007).

A região bucal é um alvo muito atrativo para administração de determinados fármacos através da camada das membranas da cavidade oral. Essa via de administração permite a administração de fármaco para pacientes com dificuldade de deglutição, náuseas ou vômitos.

A mucosa bucal é ricamente vascularizada, facilitando a absorção, promovendo assim uma resposta rápida. Como o fármaco não passa pelo trato gastrointestinal, passando diretamente para a circulação sistêmica sem penetrar no

sistema porta, também não ocorre o efeito de primeira passagem no fígado, preservando a estabilidade do fármaco (Hardman & Limbird, 2003; Rang & Dale, 2007; Ferreira, 2010; Prista et al., 2003).

A absorção de medicamento via membranas da cavidade oral pode ocorrer tanto pela via sublingual (região abaixo da língua) via bucal (região lateral da cavidade oral – bochechas e rebordos gengivais). Em termos de permeabilidade, a via sublingual tem maior permeabilidade que os outros locais da cavidade oral (Ferreira, 2010; Prista et al., 2003).

Os filmes hidrogelatinosos são formas farmacêuticas sólidas de liberação oral. Geralmente são membranas poliméricas com 1 mm de espessura e área de 6 cm². Quando colocados na boca devem se ou dissolver na cavidade oral, num prazo relativamente curto (10 segundos), sem a necessidade de mastigação ou ingestão de qualquer líquido.

Os filmes devem ser estáveis à umidade e de fácil adaptação à superfície da mucosa, para isso tem que ser flexíveis e apresentarem resistência adequada à tração e serem facilmente armazenados e manipulados (Cilurzo et al., 2008).

Os filmes hidrogelatinosos têm sido aplicados a produtos de higiene bucal para a remoção de mau hálito, e facilmente se dissolvem na saliva sem produção de materiais insolúveis. Além disso, os componentes da base da preparação de filmes são utilizados como alimento, adjuvantes e, portanto, são seguros para uso humano (Nishimura et al., 2009).

O objetivo deste trabalho foi desenvolver formulações antieméticas, contendo metoclopramida, sob a forma de filme hidrogelatinoso para dissolução rápida na cavidade oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os insumos utilizados são de grau farmacêutico de pureza, sendo eles: Cekol 30® (carboximetilcelulose de sódio altamente purificada) da D'altomare Química Ltda., cloridrato de metoclopramida (Lote MTBP-0708003 – teor 99,6%) proveniente da Índia e adquirido de Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.), Óleo de castor polioxi-hidrogenado 40 (BASF-Brasil); Imidazolidinil uréia, Propilenoglicol, Sorbitol, Ácido cítrico, Cloreto de sódio e Mentol são de origem nacional e adquirido de Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos e água purificada por sistema mili Q.

Preparo das dispersões coloidais

As dispersões coloidais (géis) foram preparadas utilizando as formulações descritas na Tabela 1. Os componentes foram pesados cuidadosamente em balança semi-analítica, (OHAUS mod. Adventurer), utilizando materiais previamente desengordurados, e homogeneizados em gral de porcelana. A mistura foi hidratada até a completa dispersão dos componentes. A hidratação foi realizada lentamente para evitar a incorporação de bolhas de ar e a formação de grumos do polímero. Após a formação do gel, este foi mantido em banho ultra-sônico (UNIQUE mod USC 1440), em tempe-

ratura de 30°C, durante 20 minutos, para a eliminação de bolhas de ar.

Tabela 1. Componentes utilizados nas formulações testadas.

Matéria-Prima	Formulação				
	A	B	C	D	E
Cekol 30®	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %	10,00 %
Imidazolidinil uréia	-	0,10 %	-	0,10 %	0,10 %
Propilenoglicol	-	0,60 %	0,60 %	-	0,60 %
Sorbitol	-	0,60 %	0,60 %	0,60 %	-
Água purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

q.s. = quantidade suficiente

Preparação dos filmes por extensão

Os géis livres de bolhas de ar foram pesados em balança semi-analítica, (OHAUS®-mod Adventurer) e estendidos sobre placas de vidro (2x3 cm). Para cada placa de vidro foi utilizado uma massa de gel de 0,5 g. A espessura do filme foi controlada através de suportes laterais, cuja espessura era 1 mm mais alta que a placa de vidro.

Após a extensão, os filmes foram armazenados em locais de baixa umidade relativa, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, até peso constante.

Os filmes foram removidos das placas de vidro após estarem completamente secos e estocados em recipientes hermeticamente fechados.

Preparação dos filmes por moldagem

Os géis livres de bolhas de ar foram pesados em balança semi-analítica, (OHAUS®-mod Adventurer) e espalhados sobre moldes de plástico rígido (2x3 cm). Para cada molde (Figura 2) foi utilizado uma quantidade suficiente de gel para completo preenchimento do molde.

Após a moldagem, os filmes foram armazenados em locais de baixa umidade relativa, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, até peso constante.

Os filmes foram removidos dos moldes após estarem completamente secos e estocados em recipientes hermeticamente fechados.

Para a incorporação da metoclopramida foi utilizado a formulação C (Tabela 1). Na fabricação do filme, contendo o fármaco, foi utilizada a técnica de moldagem descrita anteriormente, exceto pelo fato de que a metoclopramida foi previamente dissolvida na água usada para a preparação do gel. O seu sabor amargo foi mascarado com o uso de óleo de castor polioxi-hidrogenado 40, ácido cítrico, menta e cloreto de sódio, sendo a formulação final é apresentada na Tabela 2.

Determinação do teor de metoclopramida

A determinação do teor de metoclopramida foi realizada por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, (FEMTO 8000 XI®), no comprimento de onda de 309 nm. (Brasil, 2010a) Para avaliação do teor de metoclopramida foi construída uma curva analítica, para avaliação da linearidade, determinação do ângulo de inclinação e do

ponto de intersecção com o eixo Y. (Brasil, 2003)

Curva analítica

A metoclopramida foi diluída em água para o preparo da solução-mãe com uma concentração de 2000 ug/ml^{-1} e depois feita uma diluição para as concentrações finais de 2, 6, 10, 20 e 30 ug/ml^{-1} . As soluções foram preparadas em duplicata e os resultados obtidos são apresentados como uma média destes valores.

Espectro de varredura do filme

Para avaliar a interferência dos componentes da formulação no comprimento de onda da metoclopramida o filme sem o fármaco foi dissolvido em água e avaliado no comprimento de onda de 200-400 nm.

Quantificação do teor de metoclopramida no filme

Um filme (2x3 cm) contendo metoclopramida foi dissolvido em 10 mL de água. Uma amostra de 0,2 mL foi transferida para um balão volumétrico de 10 mL e completado o volume com água. Esta solução foi filtrada em filtro de celulose (7,5 micras). A absorção de metoclopramida foi determinada por espectrofotometria UV (309 nm) e a concentração foi calculada usando a equação da reta.

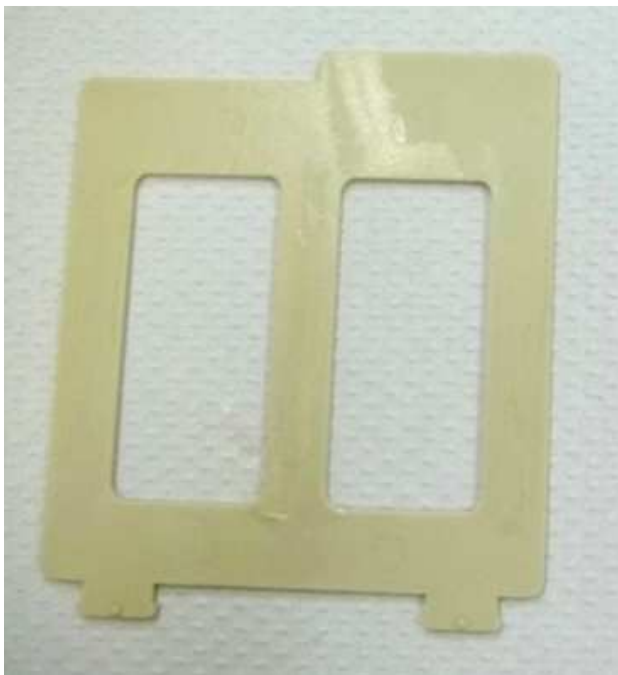


Figura 2. Molde de plástico rígido utilizado para o preparo dos filmes

Para a incorporação da metoclopramida foi utilizado a formulação C (Tabela 1). Na fabricação do filme, contendo o fármaco, foi utilizada a técnica de moldagem descrita anteriormente, exceto pelo fato de que a metoclopramida foi previamente dissolvida na água usada para a preparação do gel. O seu sabor amargo foi mascarado com o uso de óleo de castor polioxihidrogenado 40, ácido cítrico, menta e cloreto de sódio, sendo a formulação final

é apresentada na Tabela 2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização das dispersões coloidais

As formulações (A-E) foram preparadas a fim de avaliar a influência de cada componente na formulação.

O Cekol 30® é um polímero, composto por carboximetilcelulose de sódio altamente purificado.

O imidazolidinil uréia é um conservante de ação antimicrobiana, tendo a finalidade primária de preservar os produtos farmacêuticos de degradações causados por microorganismos durante a fabricação e estocagem.

O propilenoglicol e o sorbitol foram utilizados como plastificante e edulcorante.

Tabela 2. Formulação utilizada para o mascaramento do sabor da metoclopramida

Matéria-prima	Quantidade (%)
Cloridrato de metoclopramida	1,50
Cekol 30®	10,00
Propilenoglicol	0,60
Sorbitol	0,60
Óleo de castor polioxihidrogenado 40	0,50
Ácido cítrico	0,25
Cloreto de sódio	0,05
Mentol	0,25
Água	q.s.

q.s. = quantidade suficiente

Todos estes componentes são liberados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em produtos de higiene pessoal, medicamentos, cosméticos e perfumes.

A formação de bolhas no gel foi cuidadosamente evitada para garantir a uniformidade de peso, de conteúdo e das propriedades mecânicas dos filmes

Em uma formulação, além da base do filme (Cekol 30®) são necessárias também outras matérias primas como, por exemplo, os conservantes e plastificantes (imidazolidinil uréia, propilenoglicol e sorbitol).

As formulações B e C, que continham tanto o propilenoglicol como o sorbitol, apresentaram maior plasticidade, flexibilidade e resistência aparente mais adequada. A formação de filmes necessita de um biopolímero, para promover a matriz estrutural e de um plastificante, de baixa massa molecular para aumentar a flexibilidade do mesmo (Shaw et al., 2002). Plastificantes como glicerol e sorbitol são substâncias não voláteis, que quando adicionados ao material do filme alteram suas propriedades mecânicas e físicas. A estrutura, composição, massa molecular e grupos funcionais dos plastificantes podem afetar o grau de plasticidade dos filmes biopolimé-

cos (Cao et al., 2009). A melhor propriedade plastificante para o Cekol 30 foi a relação propilenoglicol:sorbitol (1:1) na concentração de 1,2%. A imidazolidinil uréia aumentou a formação de grumos, dificultando a dispersão do polímero e a homogeneidade do filme.

Considerando os aspectos macroscópicos de aparência, homogeneidade, plasticidade, flexibilidade e resistência aparente, a formulação C foi escolhida para a veiculação da metoclopramida.

Caracterização dos filmes

Tanto os filmes obtidos por extensão (Figura 3) como os obtidos por moldagem (Figura 4) apresentaram aspecto uniforme, livre de bolhas de ar. As espessuras dos filmes após a secagem eram de $0,5 \pm 0,02$ mm e $< 1,0 \pm 0,03$ mm, respectivamente, para os filmes obtidos por extensão e moldagem.



Figura 3. Filmes formados por extensão

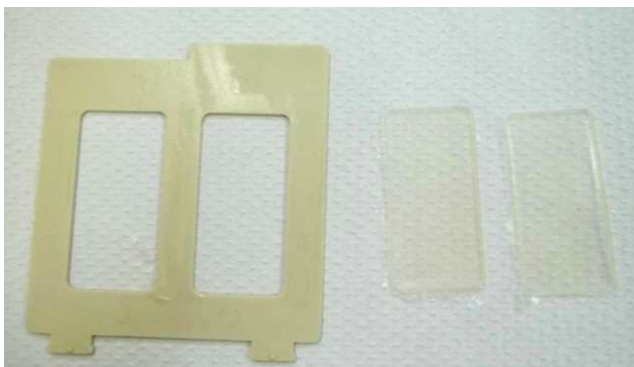


Figura 4. Filmes formados por moldagem

A adição de metoclopramida, bem como dos adjuvantes utilizados para mascarar o sabor amargo do fármaco, não mudaram as características do filme obtido com a formulação C.

Para mascarar o sabor da metoclopramida, o óleo de castor polioxi-hidrogenado foi utilizado para recobrir as papilas gustativas e reduzir a sensação do sabor. Os sabores ácidos e salgados são utilizados para mascarar o sabor amargo (Aulton, 2005; Gennaro, 2000). Com esta

finalidade foram utilizados o ácido cítrico e o cloreto de sódio. O mentol foi utilizado para promover sabor refrescante.

A combinação dos edulcorantes utilizados foi suficiente para mascarar o sabor amargo da metoclopramida.

Curva analítica

A curva analítica e os parâmetros para obter a equação da reta são apresentados respectivamente na Figura 5 e na Tabela 3.

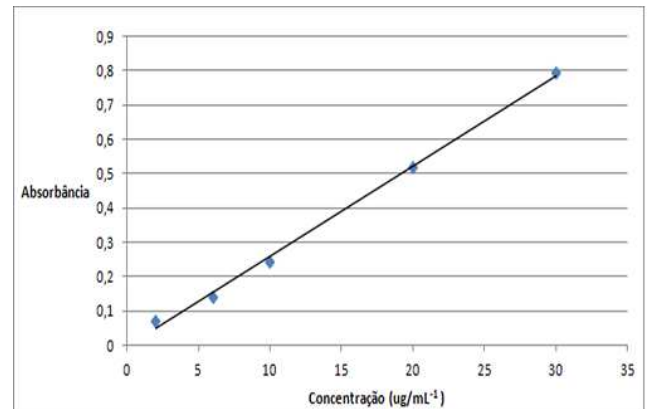


Figura 5. Curva analítica construída a partir de valores de absorvância das amostras analisadas

Tabela 3. Parâmetros analíticos da curva analítica

Parâmetros	Valores
Ângulo de inclinação em relação ao eixo X	0,0264
Ponto de intersecção com eixo Y	-0,0045
Coefficiente de linearidade (R^2)	0,9974
Equação da reta	$Y = 0,0264x - 0,0045^a$

Os resultados mostram que a concentração de metoclopramida entre 2 e 30 ug/mL⁻¹ é linear à absorção no UV em 309 nm.

Antes da determinação do teor de metoclopramida, os filmes foram recortados para uma área final de 6 cm². O teor de metoclopramida encontrado foi de 145 mg/cm². Este resultado é 14,5 vezes maior que as doses terapêuticas usuais, que são de 10 mg, tanto para comprimidos como para solução oral. Portanto, a concentração de metoclopramida na formulação poderia ser, a princípio, matematicamente reduzida para 0,1 g%. Contudo o ajuste da concentração para valor terapêutico ideal, somente poderá ser estabelecido a partir de estudos "in vivo".

A dissolução do filme em água foi imediata, menor que 10 segundos. Esta característica acelera a absorção da metoclopramida e consequentemente o efeito terapêutico da mesma.

Os resultados do espectro de varredura mostraram que não há nenhuma interferência dos componentes do filme no comprimento de onda da metoclopramida (309 nm).

A formulação estudada mostrou-se adequada à preparação de filmes hidrogelatinosos para dissolução oral. O teor de metoclopramida determinado nos filmes indica ausência de incompatibilidade entre o fármaco e os componentes da

formulação. Tendo como fato conhecido o sabor amargo da metoclopramida e o sabor adocicado dos polióis utilizados como plastificantes, os edulcorantes escolhidos tinham dois propósitos. O primeiro era mascarar o sabor amargo pela adição de substância com sabor salgado (NaCl) e sabor ácido (ácido cítrico), o segundo propósito foi criar uma camada de proteção sobre as papilas gustativas, na parte posterior da língua onde o sabor amargo é mais pronunciado. O mentol foi utilizado para dar um suave aroma à preparação. Estudos para aceitação do produto, desde que aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa serão realizados em novo projeto.

CONCLUSÃO

Considerando os resultados preliminares obtidos neste estudo é possível afirmar que os filmes hidrogelatinosos para dissolução oral são, potencialmente, uma alternativa útil para veiculação da metoclopramida.

REFERÊNCIAS

- Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- Berne RM. & Levy MN. Fisiologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 899, de 29 de maio de 2003.
- Brasil. Farmacopéia Brasileira. 5.ed, v. 2. Brasília: ANVISA, 2010a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.
- Brunton LL, Lazo JS & Parker KL. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill, 1996.
- Cao N, Yang X & Fu Y. Effects of various plasticizers on mechanical and water vapor barrier properties of gelatin films. Food Hydrocolloids, v. 23, n. 3, p. 729–735, 2009.
- Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F & Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.70, n.3, p.895-900, nov. 2008.
- DECS. Descritores em Ciências da Saúde. Antieméticos. Disponível em: <<http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>>. Acesso em: 05 set. 2011.
- Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- Gennaro A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20. ed. Lippincot: Williams and Wilkins, 2000.
- Guyton AC & Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- Hardman JG & Limbird LE. Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
- Lages N, Fonseca C, Neves A, Landeiro N & Abelha FJ. Náuseas e vômitos no pós-operatório: uma revisão do "pequeno-grande" problema. Revista Brasileira Anestesiologia, v.55, n.5, p. 575-585, out. 2005.
- Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T & Itoh Y. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. International Journal of Pharmaceutics, v.368, n.1-2, p.98-102, 2009.
- Pilgaonkar P, Rustomjee MT, Gandhi AS, Bagde PM. Controlled release pharmaceutical compositions with improved bioavailability. U.S. n. 20070196396. August/2007. Disponível em: <<http://www.freepatentsonline.com/y2007/0196396.html>>. Acesso em: 05 set. 2011
- Prista LN, Alves AC & Morgado R. Tecnologia Farmacêutica, v.1, 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.
- Rang HP, Dale MM. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- Shaw NB, Monahan FJ, O'Riordan ED & O'Sullivan M. Physical properties of WPI films plasticized with glycerol, xylitol, or sorbitol. Journal of Food Science, v. 67, p.164-167, 2002.