

# AValiação DA QUALIDADE DE AMOSTRAS COMERCIAIS EM COMPRIMIDOS DE PROPRANOLOL

*Data de aceite: 03/06/2024*

**Vivia Buzzi**

Professora da Universidade da Região de  
Joinville – Univille  
Joinville - SC  
<http://lattes.cnpq.br/9858175640573572>

estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira  
6ª edição.

**PALAVRAS-CHAVE:** comprimidos, controle  
de qualidade, propranolol

### EVALUATION OF QUALITY OF COMMERCIAL SAMPLES OF TABLETS OF PROPRANOLOL

**RESUMO:** O controle de qualidade é um requisito fundamental em todas as etapas de produção do medicamento, com a finalidade de evitar falhas e detectar desvios da qualidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de propranolol 40 mg provenientes de 4 laboratórios nacionais: medicamento de referência (R), 2 amostras de medicamentos similares (S1 e S2) e 1 amostra de medicamento genérico (G). As propriedades físico-químicas dos medicamentos foram avaliadas quanto à determinação de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de conteúdo e dissolução. A determinação do teor do fármaco foi realizada por espectrofotometria no UV em comprimento de onda de 290 nm. De acordo com os resultados, destas análises, verificou-se que todas as amostras testadas, exceto a amostra S1 cumprem com as especificações

**ABSTRACT:** Quality control is a key requirement in all production stages of the drug, in order to avoid failures and detect quality deviations. The aim of this study was to evaluate the physical and chemical quality of 40 mg propranolol tablets from four national laboratories: the reference product (R), 2 samples of similar drugs (S1 and S2) and 1 sample generic drug (G). The physicochemical properties of the products were evaluated for the determination of average weight, hardness, friability, disintegration, content uniformity and dissolution. Determination of drug content was carried out by UV spectrophotometry at a wavelength of 290 nm. According to the results, it was found that all the samples tested meet the specifications set by the Brazilian Pharmacopeia 6th Edition.

**KEYWORDS:** Tablets, quality control, propranolol.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma das doenças que mais afeta a população brasileira. Números da Organização Mundial da Saúde (OMS) (dados de 2023) divulgou um estudo alarmante que revela que uma em cada três pessoas no mundo sofre de pressão alta ou hipertensão. A doença atinge, em média, 25% da população brasileira, chegando a mais de 50% na terceira idade e, 5% dos 70 milhões de crianças e adolescentes no Brasil. Em muitos casos é necessário o tratamento com agentes antihipertensivos, onde muitos pacientes fazem uso contínuo de medicamentos para controlar a pressão arterial. Atualmente dispõem-se de diversos fármacos eficazes para o tratamento da hipertensão arterial, entre eles o cloridrato de propranolol, pertencente ao grupo dos  $\beta$ -bloqueadores que são usualmente recomendados como terapia farmacológica de primeira linha na hipertensão (RANG, et.al, 2020).

O controle de qualidade é de grande importância e pode determinar a liberação de um lote para comercialização ou não (LACHMAN et al.,2001). A monografia de um medicamento disponível na Farmacopeia determina os limites aceitáveis para os vários critérios de qualidade que a formulação deve apresentar para ser aprovada. Quando um medicamento obedece a estes critérios, tem-se a máxima garantia possível de que será produzido um medicamento que poderá ser utilizado com segurança pela população. Se estes estudos de qualidade constituem parte do estudo de equivalência farmacêutica, uma etapa essencial na elaboração de produtos farmacêuticos genéricos e similares, pode-se dizer que foi dado o primeiro passo para garantir a bioequivalência de formas farmacêuticas sólidas de uso oral (BRASIL, 2003).

O cloridrato de propranolol é comercializado na forma de comprimidos. O propranolol do laboratório Sigma Pharma é o medicamento de referência, sendo que se encontram disponíveis no mercado diversos produtos genéricos e similares do mesmo. A adoção de medidas para verificar a qualidade dos medicamentos deve ser uma preocupação constante dos consumidores e dos órgãos reguladores oficiais. Com a entrada dos medicamentos genéricos e similares no mercado, levantou-se o questionamento se esses medicamentos teriam a mesma eficácia de marcas já consagradas. (KÖHLER et al., 2009).

Na medida em que cresce a oferta de medicamentos genéricos de um mesmo produto de referência, deve-se aumentar a preocupação com os parâmetros de biodisponibilidade dos mesmos, pois é comum que os pacientes substituam não apenas medicamentos de referência pelo genérico, mas também um genérico por outro medicamento similar (LOPES, 2009). Em vista do grande número de especialidades farmacêuticas comercializadas com a mesma substância ativa e dosagem, espera-se que esses produtos apresentem qualidade, segurança e eficácia, independente da marca ou laboratório produtor (STORPIRTIS et al., 1999). As formas farmacêuticas nas quais a substância ativa existe na forma sólida, especialmente comprimidos cuja dissolução pode ser significativamente afetada pelas propriedades inerentes à própria

droga e excipientes que facilitam ou dificultam a dissolução, merecem atenção especial. Deve-se ressaltar que as diferenças relacionadas às propriedades físicas e físico-químicas do medicamento e de outros ingredientes na preparação e no processo de fabricação podem causar diferenças na biodisponibilidade, porém podem ser controladas durante o seu processo de produção (MEDEIROS *et al.*, 2019).

Diante do exposto, verificou-se a necessidade de avaliar a qualidade dos medicamentos fabricados por laboratórios farmacêuticos nacionais e que se encontram disponíveis em farmácias de dispensação. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol provenientes de 4 laboratórios nacionais (medicamento de referência, 2 amostras de medicamentos similares e 1 Amostra de medicamento genérico), através dos ensaios de determinação de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de conteúdo, determinação do teor de ativo e tempo de dissolução.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste estudo foram utilizados comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg, provenientes de 4 laboratórios nacionais, obtidos em farmácias de dispensação. De cada laboratório foram adquiridos comprimidos de um mesmo lote de fabricação. As amostras foram designadas como: R (referência), S1, S2 (similares, provenientes de 2 laboratórios distintos) e G (genérico).

Os comprimidos provenientes de cada laboratório foram submetidos aos seguintes ensaios:

### Determinação de peso médio

Foi realizado de acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2019). Utilizaram-se 20 comprimidos, os quais foram pesados, individualmente, em balança analítica Sartorius (mod. 8 L 210 S). O limite de variação aceitável para comprimidos com peso médio com mais de 80 mg e menos que 250 mg é de  $\pm 7,5\%$ . Pode - se tolerar não mais que duas unidades fora do limite especificado em relação ao peso médio, no entanto nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

### Dureza

Determinou-se a dureza de 10 comprimidos, em durômetro Nova Ética (modelo 298), conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2019). Determinou-se a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, onde nenhuma unidade pode apresentar dureza inferior à 3,0 Kgf (aproximadamente 30N), quando se utiliza equipamento de mola espiral.

## Friabilidade

De acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2019). Determinou-se a friabilidade de 20 comprimidos, ajustou-se a velocidade para 25 rotações por minuto durante 4 minutos, utilizando friabilômetro Nova Ética (modelo 300). Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso, onde é estabelecido que nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. Realizou-se o ensaio em triplicata.

## Desintegração

Foram avaliados 6 comprimidos, utilizando desintegrador da Nova Ética (modelo 301 AC). Utilizou-se água como líquido de imersão mantida em  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2019) para a análise de comprimidos não revestidos. O limite de tempo estabelecido para comprimidos não revestidos é de 30 minutos. Realizou-se o ensaio em triplicata

## Uniformidade de conteúdo

A realização deste ensaio, seguiu a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (2019). Foram utilizados 10 comprimidos, aos quais foram pesados, individualmente. Transferiu-se cada comprimido para um balão volumétrico de 100 mL e adicionou-se 5 mL de ácido clorídrico 1% (V/V), agitou-se até desintegração dos comprimidos. Posteriormente adicionou-se 70 mL de metanol e submeteu-se ao ultrassom por 1 minuto. Completou-se o volume com metanol e homogeneizou-se. Em seguida, filtrou-se esta solução e diluiu-se o filtrado até obter uma concentração de 0,004% (p/v). Preparou-se uma solução metanólica de 0,004% de cloridrato de propranolol padrão e realizou-se a leitura em um espectrofotômetro SHIMADZU 1601 PC em 290 nm. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação* calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que  $L_1$ . Se o *Valor de Aceitação* for maior que  $L_1$ , testar mais 20 unidades e calcular o *Valor de Aceitação*. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação* final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que  $L_1$  e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que  $(1 - L_2 \times 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L_2 \times 0,01)M$ . A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual,  $L_1$  é 15,0 e  $L_2$  é 25,0.

## Determinação do teor de ativo

O teor de ativo nos comprimidos de propranolol foi determinado conforme metodologia descrita na monografia de comprimidos de propranolol inserida na Farmacopeia Brasileira (2019). Pesou-se e pulverizou-se 20 comprimidos, transferiu-se a quantidade de pó

equivalente a 20 mg de cloridrato de propranolol para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 20 mL de água e agitou-se mecanicamente durante 10 minutos. Adicionou-se 50 mL de metanol e agitou-se por mais 10 minutos, completou-se o volume com metanol, homogeneizou-se e filtrou-se. Desta solução transferiu-se 10 mL do filtrado para um balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume com metanol. Preparou-se uma solução a 0,004% de cloridrato de propranolol padrão e mediu-se as absorvâncias das soluções em 290 nm. Comprimidos de cloridrato de propranolol devem conter no mínimo 90% e no máximo 110% de teor de ativo. Realizou-se o ensaio em triplicata.

### **Determinação do tempo de dissolução**

Utilizou-se um aparelho de dissolução Nova Ética (modelo 299/6) e as seguintes condições experimentais: método 1 (cestas), velocidade de 100 rpm, como meio de dissolução 1000 mL de ácido clorídrico 1% (v/v), mantido a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . As amostras foram coletadas após 30 minutos e o fármaco dissolvido foi quantificado por espectrofotometria no UV, em 289 nm (espectrofotômetro SHIMADZU, mod. 1601 PC). A quantidade de propranolol dissolvida foi calculada através da construção da curva de calibração ( $y=0,0202x+0,0007$ ;  $r^2=0,9967$ ) utilizando o fármaco padrão, nas concentrações de 34 a 46 mg/L. Comprimidos de cloridrato de propranolol devem estar no mínimo 75% dissolvidos no meio de dissolução no período de 30 minutos, conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2019) para a monografia de cloridrato de propranolol comprimidos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados obtidos para os ensaios de determinação de peso, dureza, friabilidade e desintegração das amostras analisadas estão descritos na Tabela 1.

<b>Amostras</b>	<b>R</b>	<b>G</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>
<b>Peso médio (g) (n=20)</b>	0,1996	0,1574	0,2009	0,2193
$\sigma$	0,004	0,002	0,002	0,004
<b>CV (%)</b>	2,11	1,24	1,15	1,83
<b>Limites <math>\pm</math> 10%</b>	0,1797 à 0,2195	0,1417 à 0,1731	0,1809 à 0,2209	0,1417 à 0,1731
<b>Dureza (Kgf) (n=10)</b>	10,1	5,05	3,95	7,75
$\sigma$	1,35	0,64	2,11	0,98
<b>CV (%)</b>	13,36	12,67	53,42	12,64
<b>Friabilidade (%) (n=20)</b>	0,56	0,76	0,33	0,84
$\Sigma$	0,003	0,006	0,005	0,002
CV (%)	1,75	3,51	3,81	1,62
<b>Desintegração (min.) (n=6)</b>	12	15	19	20
$\sigma$	0,06	0,21	0,10	0,06
<b>CV (%)</b>	0,63	2,66	1,32	0,70

$\sigma$ : desvio padrão; CV: coeficiente de variação

Tabela 1 – Resultados obtidos para os ensaios de determinação de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração para os comprimidos de cloridrato de propranolol.

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento (MOISES, 2006).

É demonstrado na Tabela 1 que todas as amostras encontraram-se dentro do limite estabelecido.

Bianchin et.al. (2012) realizaram o controle de qualidade de 4 diferentes marcas de comprimidos de cloridrato de propranolol, para o ensaio de peso médio apenas uma amostra foi reprovada. Outras duas amostras apesar de apresentarem inconformidades no aspecto não foram reprovadas no peso médio.

O teste de resistência mecânica, a dureza, é considerado oficial dentro do contexto da Farmacopeia Brasileira e, como tal, constitui elemento útil na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. O teste de dureza permite determinar a resistência dos comprimidos ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo inversamente proporcional à porosidade (BRUM, et.al. 2012). Todas as amostras analisadas cumpriram os requisitos do teste.

Rocha, Braga & Silva (2013) realizaram um estudo referente à qualidade físico-química em comprimidos de cloridrato de propranolol, dispensados pelo programa de farmácia popular do Brasil, onde o ensaio de dureza que apresentou valor médio de resistência a 74 N ou 7,4 Kgf.

A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, portanto é um parâmetro de grande importância para a verificação da perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e de ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, e até mesmo o manuseio pelo paciente (GIL, 2007). Conforme se pode observar na Tabela 1, todas as amostras adquiridas apresentaram-se dentro do limite estabelecido.

Um estudo realizado por Rigobello et.al. (2013) avaliaram a equivalência farmacêutica em comprimidos de cloridrato de propranolol. Ao realizarem o ensaio de friabilidade os resultados foram que todas as amostras atenderam às especificações para estes parâmetros.

O teste de desintegração permite verificar se os comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado pela Farmacopeia Brasileira (2010), quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas. Conforme a Tabela 1 todas as amostras analisadas desintegraram dentro do tempo limite de 30 minutos.

A importância do teste está no fato de que a desintegração afeta diretamente na absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco. É necessário, portanto, para que o princípio ativo fique disponível e exerça sua função terapêutica, que a forma farmacêutica se desintegre em partículas menores, aumentando a superfície de contato com o meio (SIMCH, BAUTITZ, POSTALI, 2013).

A determinação da uniformidade de doses unitárias é importante para avaliar se o processo de mistura da formulação é eficiente, resultando na garantia de que cada unidade contenha a mesma dose (RIGOBELLO, et.al. 2013).

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. A Tabela 2 apresenta as médias dos resultados obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo.

<b>Amostras</b>	<b>R</b>	<b>G</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>
<b>Média (%) (n=10)</b>	95,6	95,8	93,4	91,5
<b><math>\sigma</math></b>	4,26	3,16	3,96	2,3
<b>VA</b>	13,1	10,3	14,6	12,6

$\sigma$ : desvio padrão; VA: valor de aceitação

Tabela 2. Resultados obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo do comprimido de cloridrato de propranolol.

Conforme pode-se observar na Tabela 2, todas as amostras apresentaram valor de aceitação (VA) dentro do estabelecido para as 10 primeiras unidades testadas ( $L1 = 15,0$ ).

Rocha, Braga & Silva (2013) ao realizarem o ensaio de uniformidade de conteúdo em comprimidos de propranolol 40 mg, obtiveram valor de aceitação (VA) igual a 10,93, inferior a 15. Concluindo-se então que o medicamento cumpre o teste.

Para a determinação do teor de propranolol nos comprimidos analisados utilizou-se o método de espectrofotometria de absorção na região do UV, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2010). Os resultados obtidos no ensaio de determinação do teor estão descritos na Tabela 3.

<b>Amostras</b>	<b>R</b>	<b>G</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>
<b>Teor de ativo (%) (n=3)</b>	104,1	102,4	104,7	99,0
<b><math>\sigma</math></b>	0,078	0,013	0,016	0,011
<b>CV(%)</b>	1,55	1,56	1,33	1,09
<b>Q (%) (n=6)</b>	102,14	100,46	98,24	94,89
<b><math>\sigma</math></b>	0,019	0,020	0,005	0,017
<b>CV(%)</b>	2,31	2,46	0,67	2,23

$\sigma$ : desvio padrão; CV: coeficiente de variação; Q(%): percentual de fármaco dissolvido.

Tabela 3. Resultados obtidos para a determinação teor e da quantidade de propranolol dissolvido no meio de dissolução (Q%) após 30 minutos de ensaio para os comprimidos de cloridrato de propranolol, através de espectrofotometria de absorção na região do UV.

A concentração de princípio ativo abaixo da concentração declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento, representando risco à saúde do paciente. Teores de princípio ativo acima do declarado, também poder representar grande risco à saúde do paciente, devido à possibilidade de intoxicação (PEIXOTO, et.al. 2005). Conforme pode se observar na Tabela 3, todas as amostras analisadas apresentaram teor de propranolol dentro dos limites especificados.

Rigobello, et.al. (2013) ao determinarem o teor em comprimidos de cloridrato de propranolol, obtiveram resultados dentro das especificações de 90 a 110%.

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (SIMCH, BAUTITZ, POSTALI, 2013). A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos na determinação da quantidade de cloridrato de propranolol dissolvido no meio de dissolução (Q) após 30 minutos de ensaio. Observou-



se que todas as amostras estudadas apresentam-se dentro do limite estabelecido para o ensaio de dissolução.

Rigobello, et.al. (2013) apontaram diferenças entre lotes para os medicamentos referência genérico e similar para o ensaio de dissolução, podendo sugerir que o processo produtivo não é constante, apesar de estarem dentro dos limites especificados.

## CONCLUSÃO

As amostras de comprimidos de Cloridrato de Propranolol utilizadas neste estudo cumprem as especificações de acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010) para os ensaios de variação de peso, friabilidade, dureza, desintegração, uniformidade de conteúdo, determinação do teor e dissolução, apresentando propriedades que qualificaram estas amostras como adequadas para o consumo.

## REFERÊNCIAS

Bianchin, M.D.; Blatt, C.R.; Soares, A.S.; Guerreiro, I.C.K. **Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil.** *Ciência & Saúde Coletiva.* 2012; 17(2): 491-498.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 897 de 29 de maio de 2003. **Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência.** Brasília, 2003.

Brum T. F.; Laporta, L. V.; Júnior, F.R; Gonçalves, C. A.; Santos, M. R. **Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol.** *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012; 33(3): 373-378.

Farmacopéia Brasileira. 6ªed. São Paulo: Atheneu, 2019.

Gil E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007.

Köhler, F. L.; Nascimento, D. H.; Schwengber, L.L.E.; Bandeira, P.M.Z.; Pazin, V.G.; Machado, P.R.S. **Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e Similares.** *Rev. Bras. Farm.* 2009; 90(4): 309-315.

Lachman, L.; Lieberman, H.A. & Kanig, J. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2001; v. 2. p. 509-1517.

Lopes, R. A.; **Metanálise de estudos de bioequivalência: avaliação da intercambiabilidade de medicamentos anti-hipertensivos registrados no Brasil.** [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília/UBF; 2009.

MEDEIROS, E. F. C. *et al.* **Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril.** *Rev. Cient. Sena Aires*, v. 8, n. 1, p. 49-61, 2019.

MOISES, R. P. **Tecnologia de Produção de Comprimidos. Fármacos e Medicamentos.** 2006; 7(38): 38-46.

Rang, P.H; Dale, M.M; Ritter, M.J. **Farmacologia.** 9 ed. São Paulo: Campus, 2020.

Rocha, A.C.; Braga, R.R.; Silva, E.R. **Análise da qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil** [monografia]. Rio de Janeiro: Departamento de Farmácia/ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia; 2013.

Rigobello, C.; Gasparetto, A.V.; Diniz, A.; Rabito, M.F.; Nery, M.M.F. **Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol.** Acta Scientiarum. Health Sciences Maringá. 2013; 35(1): 85-90.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/noticias/arquivos/2014/04/25/saude-anuncia-dados-da-hipertensao-no-pais>. Acesso em: 09/03/2024.

Peixoto MM, Júnior AFS, Santos CAA, Júnior EC. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA.** Infarma. 2005; 16:13-14.

Simch, F.H.; Bautitz, I.R.; Postali, M. **Testes aplicados em equivalência Farmacêutica.** [monografia]. Palotina- PR: Departamento de Tecnologia em Biotecnologia/ Universidade Federal do Paraná; 2013.

Storpiritis, S.; Oliveira, P.G.; Rodrigues, D.; Maranhão, D. **Considerações biofarmacêuticas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e absorção de fármacos.** Rev. Bras. Cienc. Farm. 1999; 35 (1): 1-12.