

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS/ FARMANGUINHOS/CTM  
ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS  
FARMACÊUTICAS

DELAN MAN CAMPOS DA SILVA

**ENSAIOS FÍSICOS DOS EXCIPIENTES E AVALIAÇÃO DAS  
FARMACOPEIAS**

RIO DE JANEIRO

2013

**DELAMAN CAMPOS DA SILVA**

**ENSAÍOS FÍSICOS DOS EXCIPIENTES E AVALIAÇÃO DAS  
FARMACOPEIAS**

Monografia apresentada pela acadêmica Delaman Campos da Silva como exigência do curso de Pós-graduação em Tecnologia Industrial Farmacêutica de Farmanguinhos – Instituto de Tecnologia em Fármacos sob a orientação da MSc. Shirley M. G. Trajano de Sá

Orientadora: Shirley Mendes Guimarães Trajano de Sá, MSc.

**RIO DE JANEIRO**

**2013**

S586e

Silva, Delaman Campos da

Ensaio físico dos excipientes e avaliação das farmacopéias. /  
Delaman Campos da Silva. – Rio de Janeiro, 2013.

X, 53f. : il. 30 cm.

Orientador: MsC Shirley M.G. Trajano de Sá

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos –  
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais  
Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 49-53

1. Excipientes. 2. Ensaio físico 3. Formulações farmacêuticas.  
I. Título.

CDD 615.11

## DELAMAN CAMPOS DA SILVA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Shirley Mendes Guimarães Trajano de Sá, MSc.

### BANCA EXAMINADORA

---

MSc, Shirley Mendes Guimarães Trajano de Sá,  
Farmanguinhos/FIOCRUZ

---

MSc, Maria Lúcia Guida Azevedo, Farmanguinhos/FIOCRUZ

---

Especialista, Flávia Costa Mendes de Paiva, Farmanguinhos/FIOCRUZ

## AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a Deus, por me iluminar e abençoar minha trajetória.  
A minha mãe e meu pai Silvio *“in memória”* que sempre me incentivou nos estudos, pelo apoio e por tudo que sempre fizeram por mim, pela simplicidade, exemplo, amizade, e carinho, fundamentais na construção do meu caráter.  
Aos meus filhos Aline e Rodrigo, pelo carinho e apoio.  
Aos meus netos Cristhian, Camilly e Felipe por tolerar minha ausência.  
Ao meu esposo, Alexandre, pela paciência, força, coragem e incentivo.  
A orientadora, Shirley Trajano, pelo apoio e conhecimento transmitido.  
Aos meus amigos que me ajudaram, nas minhas idéias, nos meus devaneios, principalmente quando nem eu mais acreditava.  
Sem vocês nada disso seria possível.

## RESUMO

Excipientes são substâncias com finalidade específica adicionadas às formulações. Estes agentes podem atuar como diluentes, agentes deslizantes, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes entre outros, na forma farmacêutica. Devido a sua importância, devem ser submetidos a ensaios de controle de qualidade, preconizados em compêndios oficiais, e atender as especificações, para que sejam inseridos em uma forma farmacêutica. Dentre os ensaios preconizados para a garantia da qualidade dos produtos farmacêuticos estão os ensaios físicos, químicos e biológicos. Os ensaios físicos, químicos e biológicos fornecem subsídios para a combinação do fármaco e de excipientes farmacêuticos na fabricação da formulação. A funcionalidade dos excipientes e dos insumos ativos pode interferir em diversos parâmetros, tais como: compressibilidade, fluidez, uniformidade de conteúdo (UC), lubrificação (escoamento e enchimento da matriz, ejeção dos comprimidos, preparação de cápsulas), mistura, dureza, friabilidade, velocidade de desagregação, estabilidade do ativo, revestimento, dissolução e biodisponibilidade. Através das características dessas substâncias é possível avaliar a existência de alguma incompatibilidade entre elas, evitando assim, que uma substância interfira sobre a outra no processo e na qualidade do produto final. Essas informações facilitarão a escolha da combinação da substância ativa (IFAs) com as substâncias inativas (excipientes) durante o desenvolvimento e posterior fabricação da forma farmacêutica.

O principal objetivo deste trabalho é avaliar o impacto dos excipientes na formulação de produto farmacêutico.

**Palavras-chaves:** Excipientes, ensaios físicos e formas farmacêuticas.

## ABSTRACT

Excipients are substances added to the special-purpose formulations. These agents may act as diluents, glidants, lubricants, binders, disintegrating agents and others in the pharmaceutical form. Due to its importance, should be tested for quality control, advocated in official compendia, and meet the specifications, to be inserted into a pharmaceutical form . Among the tests advocated for quality assurance of pharmaceutical products are the physical, chemical and biological assays. The physical, chemical and biological assays provide information for combining the drug and excipients in the manufacture of the pharmaceutical formulation. The functionality of the active ingredients and excipients may interfere with various parameters such as compressibility, flowability, content uniformity (CU), lubricant (draining and filling of the die, ejection of tablets, capsules preparation) mixture , hardness, friability , speed of disintegration , asset stability , coating , dissolution and bioavailability . Through the characteristics of these substances it is possible to evaluate the existence of some incompatibility between them, thus avoiding a substance that interferes on the other process and the quality of the final product. This information will facilitate the choice of the combination of the active substance (IFAs) with inactive substances (excipients) during the development and subsequent manufacture of the dosage form. The main objective of this work is to evaluate the impact of the excipients in the formulation of pharmaceutical product.

**Keywords:** Excipients, physical tests, pharmaceutical formulations.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Propriedades dos excipientes e as possíveis influências nos ensaios de qualidade dos medicamentos.....	17
<b>Tabela 2:</b> Funções dos excipientes.....	19
<b>Tabela 3:</b> Quantidade de lotes dos 17 medicamentos selecionados no período entre 2005 a 2011.....	24
<b>Tabela 4:</b> Classificação da demanda de excipientes acumulada no período de 2005 a 2011.....	25
<b>Tabela 5:</b> Excipientes, quantidade de apresentações farmacêuticas e classificações.....	26
<b>Tabela 6:</b> Classificação do custo médio dos excipientes utilizados de 2005 a 2011.....	27
<b>Tabela 7:</b> Excipientes utilizados.....	30
<b>Tabela 8:</b> Principais excipientes das FF selecionados e os respectivos ensaios físicos, conforme Farmacopéias USP, Brasileira, Européia e a monografia da empresa.....	37

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Fluxograma da metodologia.....	23
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABIQUIF:** Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica e de Insumo Farmacêutico

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**APIs:** Insumo Farmacêutico ativo

**CLAE:** Cromatografia Líquida de alta eficiência

**CNH:** Conferência Internacional de Harmonização

**COD(s):** Comprimido (s) orodispersível (is)

**DRX:** Difração de raios-X

**DSC:** Calorimetria diferencial de varrimento

**FB:** Farmacopéia Brasileira

**FDA:** Administração de alimento e drogas

**FE:** Farmacopéia Européia

**FF:** Formas Farmacêuticas

**FTIR:** Infravermelho com transformadas de Fourier

**ICH:** Conferência Internacional de Harmonização

**IFA(s):** Insumo(s) Farmacêutico(s) ativo(s)

**IV:** espectro de absorção na região do infravermelho;

**MEV:** microscopia eletrônica por varredura

**NF:** Formulário Nacional

**PCP:** Planejamento e controle de produção

**RDC:** Resolução da Diretoria do Colegiado

**RMN:** ressonância magnética nuclear

**Tc:** Temperatura de cristalização

**Tg:** Temperatura de transição vítrea

**TGA:** Termogravimetria

**Tm:** Temperatura de fusão

**UC:** uniformidade de conteúdo

**USP:** Farmacopéia dos Estados Unidos

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>IV</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>IX</b>
<b>SUMÁRIO .....</b>	<b>X</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>12</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>13</b>
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>13</b>
<b>4.1. PRINCÍPIO ATIVO .....</b>	<b>13</b>
<b>4.2. EXCIPIENTES.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2.1. O CONTROLE DE QUALIDADE E A IMPORTÂNCIA DOS ENSAIOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4.3. FATORES IMPORTANTES PARA O DESENVOLVIMENTO DO MEDICAMENTO.....</b>	<b>15</b>
<b>4.4. BIODISPONIBILIDADE .....</b>	<b>16</b>
<b>4.5. INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO .....</b>	<b>16</b>
<b>4.6. IMPORTÂNCIA DO EXCIPIENTE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....</b>	<b>18</b>
<b>4.6.1. PRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>4.7. ASPECTOS REGULATÓRIOS .....</b>	<b>21</b>
<b>4.8. PROGRAMA DE QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES .....</b>	<b>22</b>
<b>5. METODOLOGIA .....</b>	<b>22</b>
<b>CONTINUAÇÃO TABELA 6.....</b>	<b>28</b>
<b>6. ENSAIOS FÍSICO DOS EXCIPIENTES E A SUA IMPORTÂNCIA .....</b>	<b>28</b>
<b>7. EFEITOS DOS EXCIPIENTES NA FORMULAÇÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>7.1. DILUENTES.....</b>	<b>31</b>
<b>7.2. DESINTEGRANTES.....</b>	<b>31</b>
<b>7.3. AGLUTINANTES.....</b>	<b>32</b>
<b>7.4. LUBRIFICANTES .....</b>	<b>32</b>
<b>8. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>9. CONCLUSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>49</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Na fórmula de um medicamento, o fármaco é o ingrediente principal independente do seu propósito, processo ou fabricação. A molécula do fármaco é central em todos os medicamentos, independente se estamos tratando de sua formulação, seu fornecimento, sua análise ou sua atividade. A formulação pode ser apenas o meio de fornecer a dose de maneira conveniente ao paciente, ou pode ter influência sobre o local do fornecimento ou desenvolvimento de sua ação. Uma formulação racional requer uma boa compressão do modo físico da influência dos excipientes nas formulações (ALEXANDER T. FLORENCE, DAVID TTWOOD,2011).

Os excipientes adicionados às formulações são específicos e possuem funções de solubilizar, suspender, aumentar a viscosidade, diluir, lubrificar, estabilizar, promover fluxo, aglutinar, desintegrar, emulsificar, colorir, flavonizar, conservar, modificar liberação de fármacos, incrementar a dissolução, molhar, formar filmes, incrementar a compactação, favorecer a compressão e correção de características sensoriais do fármaco, proporcionando a obtenção de diversas preparações ou formas farmacêuticas (LOYD V. ALLEN JR., NICOLAS G.POPOVICH E HOWARD C. ANSEL, 2007).

As características ideais para a utilização de um excipiente numa forma farmacêutica são:

- Ser inerte química e fisicamente;
- Ser toxicologicamente inativo;
- Apresentar compatibilidade com outros excipientes e com o(s) fármaco(s);
- Apresentar alta capacidade de sofrer compressão;
- Possuir elevada fluidez e boa capacidade de escoamento em caso de sólidos
- Estar disponível a partir de diversas fontes;
- Apresentar custos adequados;
- Ser fácil de armazenamento;
- Ter características reprodutíveis lote a lote.

Esses fatores devem ser estudados durante o desenvolvimento do medicamento para obtenção de uma forma farmacêutica estável que, ao ser administrado, apresente a biodisponibilidade e ação farmacológica desejada com segurança e o mínimo de efeitos indesejáveis ou tóxicos (BERMEJO, 2004; BANAKAR, 1992).

Para a obtenção de uma forma sólida, é necessário que o material a comprimir apresente propriedades mecânicas e físicas específicas, tais como: capacidade de fluir livremente, lubrificação e coesividade (compressibilidade). Como nem sempre os fármacos possuem tais propriedades, então é necessário empregar excipientes farmacêuticos como facilitadores do processo de compressão (SOARES & PETROVICK, 1999). Muitas formulações contêm excipientes em concentrações maiores do que a do fármaco, conseqüentemente, os excipientes contribuem significativamente para a funcionalidade e processabilidade das formulações. Apesar das vantagens na utilização dos excipientes, existem estudos que, detectam a presença de riscos na utilização de alguns deles. No passado, a atenção dos órgãos regulamentadores e da indústria farmacêutica preconizava alto controle da qualidade do fármaco e pouca atenção aos excipientes (LOYD V. ALLEN JR., NICOLAS G. POPOVICH E HOWARD C. ANSEL, 2007). Os excipientes devem ser submetidos aos ensaios de controle de qualidade preconizados em compêndios oficiais e apresentar resultados dentro das especificações para que possam ser inseridos em uma formulação farmacêutica.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho consiste em realizar um estudo comparativo dos ensaios físicos recomendados e descritos nas Farmacopéias Americana, Europeia e Brasileira, dos excipientes farmacêuticos de maior relevância da lista de medicamentos de uma indústria estatal farmacêutica de grande porte situada no Rio de Janeiro, denominada Empresa A.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Este trabalho justifica-se pelo fato de ressaltar a importância da avaliação da funcionalidade de excipientes farmacêuticos em um contexto real de uma indústria farmacêutica. Destaca a relevância da execução de ensaios físicos de caracterização dos excipientes e o quanto seu aspecto físico está relacionado com a qualidade final do medicamento e sua *performance* nos processos de produção. Sendo assim, os retrabalhos e desvios de processo em uma indústria farmacêutica podem ser minimizados, tornando-a mais competitiva e de acordo com as boas práticas de fabricação.

### **4. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **4.1. Princípio Ativo**

Os IFAs são substâncias químicas ativas, fármacos, drogas, ou matérias-primas que tenham funções farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizadas para diagnosticar, aliviar, ou tratar, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

#### **4.2. Excipientes**

Os excipientes, também chamados de insumos farmacêuticos não ativos ou adjuvantes farmacotécnicos, são produtos químicos que, embora sem ação farmacológica, são usados para a elaboração de formas farmacêuticas que carregam os farmoquímicos para os organismos a que se destinam humano ou veterinário (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

##### **4.2.1. O Controle de Qualidade e a importância dos ensaios**

Os excipientes, assim como os insumos farmacêuticos ativos (IFAs), devem ser submetidos a ensaios preconizados em compêndios oficiais, a fim de verificar se encontram em conformidade com as especificações e

consequentemente, seu uso aprovado. Geralmente, e de acordo com a matéria prima a ser analisada, os ensaios para identificação mais rotineiramente utilizados são a espectrofotometria na faixa do ultravioleta, e o infra-vermelho, e o ponto de fusão. Podemos citar outros testes que normalmente são solicitados pelos compêndios, tais como: aparência da solução, rotação específica, acidez ou alcalinidade, perda por dessecação, resíduo de ignição, determinação do ponto de fusão, presença de impurezas voláteis, determinação do ponto de ebulição, pesquisa de íons (ensaios limite de fosfato, sulfato, cloreto, metais pesados, ferro e arsênio), conteúdo de umidade, presença de açúcares redutores, viscosidade, determinação da faixa de pH, teor, gravidade específica, índice de refração, presença de pirogênios e controle microbiano (CHANG CHIANN, JOSÉ EDUARDO GONÇALVES, MARÍA NELLA GAI , SÍLVIA STORPIRTIS , 2011).

Além dos ensaios farmacopéicos exigidos, os excipientes na forma de pós, podem ter suas características físicas e funcionalidade determinadas por ensaios de compressão, fluxo, densidade, densidade aparente, distribuição do tamanho das partículas, área superficial das partículas e solubilidade (VILLANOVA, J.C. O & FERREIRA, A. O 2001).

Técnicas analíticas modernas, de alta resolução, podem ser utilizadas na avaliação da interação com os farmoquímicos:

- IV: espectro de absorção na região do infravermelho;
- RMN: ressonância magnética nuclear;
- DSC: calorimetria exploratória diferencial
- TGA: análise termogravimétrica

Atualmente para estudos de compatibilidade fármaco-excipiente é largamente utilizada análises térmicas, tais como calorimetria exploratória diferencial (DSC) (THOMAS & NAATH, 2008; YOSHIDA; GOMES, 2011). Estes ensaios são utilizados para verificar se o fármaco é compatível com os excipientes em altas temperaturas, e é necessário que ambos sejam compatíveis em temperatura ambiente (DESAI; SHAIKH; DHARWADKAR, 2003). O ensaio por DSC é um método rápido que identifica interações físico-químicas entre as substâncias de uma formulação (MURA *et al.*, 1998, DESAI;

SHAIKH; DHARWADKAR, 2003). Além disso, requer uma quantidade mínima de amostra (LILTROP *et al.*, 2011), o que facilita sua utilização em protocolos de estudos de pré-formulação. No entanto, os resultados por esta técnica são de difícil de interpretação (SCHMITT *et al.*, 2001). Outra técnica baseada em análise térmica muito utilizada nos estudos de compatibilidade é a termogravimetria (TGA), (MONAJJEMZADEH *et al.*, 2009a).

Existem outras técnicas que podem ser utilizadas, como complementares, para identificar compatibilidade entre fármaco e excipiente, tais como: Difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica por varredura (MEV), espectrometria de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) (TITA *et al.*, 2011) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (DOUSA *et al.*, 2011).

Além das razões óbvias de custo e tempo durante a fase de pré-formulação, são indispensáveis informações sobre a estrutura, estado cristalino, composição, granulometria, área superficial, densidade batida, densidade aparente e pureza do excipiente.

#### **4.3. Fatores importantes para o desenvolvimento do medicamento**

O principal objetivo do desenvolvimento de uma formulação é atingir uma resposta terapêutica previsível para um medicamento de qualidade reprodutível. As características físico-químicas e biológicas dos excipientes são fatores fundamentais para garantir a segurança, a eficácia e a qualidade da fórmula farmacêutica. Apesar da inatividade farmacológica dos excipientes e sua baixa reatividade, alguns fatores físico-químicos podem desencadear reações e levar a desestabilidade da forma e/ou degradação do fármaco. Esses fatores devem ser estudados durante o desenvolvimento do medicamento para obtenção de uma forma farmacêutica estável que, ao ser administrada, apresente a biodisponibilidade e ação farmacológica desejada com segurança e o mínimo de efeitos indesejáveis ou tóxicos (AMIDO; BERMEJO, 2004; BANAKAR, 1992).

#### **4.4. Biodisponibilidade**

A biodisponibilidade é a quantidade de fármaco terapeuticamente ativo que atinge a circulação sistêmica e está disponível no local de ação (CHANG CHIANN, JOSÉ EDUARDO GONÇALVES, MARÍA NELLA GAI, SÍLVIA STORPIRTIS, 2009). A biodisponibilidade dos fármacos pode ser alterada e está relacionado com alguns fatores do indivíduo, tais como, idade, peso corporal, sexo, fisiopatologia e com as características do medicamento, por exemplo, fármaco, formulação e processo fabril (SHARGEL et.al., 2005).

No caso desses fatores relacionados ao indivíduo, a influência da biodisponibilidade pode ser bastante reduzida, o que ocorre quando o planejamento do ensaio de biodisponibilidade é bem realizado. Os critérios de inclusão ou exclusão devem ser bem definidos, a escolha do grupo de voluntário ser homogêneo para estudo e o emprego de um desenho experimental ser adequado (CHANG CHIANN, JOSÉ EDUARDO GONÇALVES, MARÍA NELLA GAI, SÍLVIA STORPIRTIS, 2009).

Entre os principais fatores ligados ao medicamento ou excipientes que podem interferir na liberação do fármaco afetando assim a sua biodisponibilidade são os seguintes (CHANG CHIANN, JOSÉ EDUARDO GONÇALVES, MARÍA NELLA GAI, SÍLVIA STORPIRTIS, 2009).

- Natureza química do fármaco
- Solubilidade (do fármaco e ou dos excipientes)
- Tamanho de partícula (do fármaco e ou dos excipientes)
- Polimorfismo (do fármaco e ou dos excipientes)
- Tempo de mistura (durante a produção)
- Técnica de granulação (durante a produção)
- Instabilidade do fármaco (durante a produção)

#### **4.5. Influência dos excipientes na liberação do fármaco**

As propriedades químicas dos excipientes incluem estrutura, forma e reatividade. As propriedades físicas dos mesmos abrangem características como descrição física, tamanho de partícula, estrutura cristalina, ponto de

fusão e a solubilidade, enquanto, as propriedades biológicas estão relacionadas à sua capacidade de atingir um sítio de ação e provocar o efeito desejado nos organismos alvo (ANSEL, 2007).

Assim, os ensaios físicos, químicos e biológicos fornecem subsídios para a combinação do fármaco e excipientes farmacêuticos na fabricação da formulação.

Na fabricação de Formas Farmacêuticas (FF) sólidas, as funcionalidades dos excipientes, tais como a dos ativos, podem interferir em diversos parâmetros das misturas, por exemplo, compressibilidade, fluidez, (escoamento e enchimento da matriz). Os mesmos também podem influenciar na dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo (UC), tempo de desintegração, estabilidade do ativo, revestimento, dissolução e biodisponibilidade.

A tabela a seguir mostra as propriedades dos excipientes e as possíveis influências nas análises do controle de qualidade em relação as suas características.

**Tabela 1.** Propriedades dos excipientes e as possíveis influências nos ensaios de qualidade dos medicamentos

Propriedades	Influência
Tamanho e forma da partícula	Peso, UC, desintegração, dissolução.
Densidade e granulometria	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.
Área superficial e porosidade	Desintegração, dissolução, formação de película de revestimento
Hidratação	Estabilidade físico-química, desintegração, dissolução
Forma cristalina e grau de cristalinidade	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.
Condições de armazenamento	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.

**Fonte:** FERREIRA, A.O. Apostila Excipientes e Adjuvantes Farmacotécnicos, Anfarmag, 2009.

## **4.6. Importância do excipiente na indústria farmacêutica**

### **4.6.1. Produção**

Os fármacos geralmente são associados a outras substâncias, conhecida como adjuvantes/excipientes e adicionados na formulação com o intuito de otimizar na preparação, na aceitabilidade de pacientes e na garantia do funcionamento da forma farmacêutica como um sistema de liberação do fármaco (Aulton, 2005). Os excipientes exercem várias funções participativas na produção de medicamentos através da adição de diluentes para proporcionar um volume adequado para produção das formas sólidas, adição de agentes deslizantes para reduzir a fricção interparticular e melhorar o fluxo, adição de lubrificantes para diminuir a aderência dos pós aos equipamentos e reduzir a fricção entre as partículas durante a compressão, proporcionando uma melhor transmissão da força de compressão através do pó, adição de antiaderentes para diminuir a aderência de comprimidos aos punções e à matriz, adição de aglutinantes para ajudar na união das partículas e formação dos grânulos e adição de desagregantes para acelerar a desagregação dos comprimidos ou acelerar a dissolução. Um comprimido que se desintegra lentamente pode resultar em uma absorção incompleta prejudicando a ação do fármaco e conseqüentemente sua biodisponibilidade. A seleção do desintegrante e a sua adição na quantidade certa têm grande influência na dissolução e na biodisponibilidade de um medicamento (AULTON, 2005).

A adição do tensoativo é utilizada para melhorar aparência dos comprimidos ou ajudar na dissolução ou na adição de revestimento. Esta proteção tem como objetivo ajudar contra oxidação, mascarar sabor ou odor, proteger contra umidade e para regular a velocidade de liberação do fármaco (CHANG CHIANN, JOSÉ EDUARDO GONÇALVES, MARÍA NELLA GAI, SÍLVIA STORPIRTIS, 2009).

As principais funções dos excipientes utilizados nas 17 formulações selecionadas da empresa A para o estudo, estão descritas na tabela 2.

**Tabela 2:** Funções dos excipientes.

<b>Excipientes</b>	<b>Função</b>
<b>Acetona</b>	Solvente
<b>Ácido Esteárico Pulverizado</b>	Agente emulsificante; agente solubilizante, lubrificante de comprimido e cápsulas.
<b>Ácido Tartárico em Pó</b>	Agente acidificante; agente aromatizante; agente sequestrante.
<b>Álcool Etilico 96%</b>	Conservante antimicrobiano; desinfetante; promotores da penetração; solvente.
<b>Álcool Isopropílico</b>	Desinfetante; solvente.
<b>Amido de Milho</b>	Diluyente de comprimidos e cápsulas; desintegrante de comprimidos e cápsulas, aglutinante comprimidos, agente espessante.
<b>Amidoglicolato de Sódio</b>	Desintegrante de comprimidos e cápsulas
<b>Bicarbonato de Sódio</b>	Alcalinizantes; agente terapêutico.
<b>Celulose Microcristalina</b>	Absorvente, agente de suspensão; diluyente comprimido e da cápsula; desintegrante de comprimido.
<b>Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 5</b>	Para melhorar a aparência de uma formulação. Consistência de cores é importante, pois permite a fácil identificação de um medicamento.
<b>Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 6</b>	Para melhorar a aparência de uma formulação. Consistência de cores é importante, pois permite a fácil identificação de um medicamento.
<b>Corante Vermelho Laca FDC 3</b>	Para melhorar a aparência de uma formulação. Consistência de cores é importante, pois permite a fácil identificação de um medicamento.
<b>Corante Azul laca FDC 2</b>	Para melhorar a aparência de uma formulação. Consistência de cores é importante, pois permite a fácil identificação de um medicamento.
<b>Croscarmelose Sódica</b>	Desintegrante de comprimidos e cápsulas
<b>Dibutilftalato</b>	Agentes formadores de película, plastificante; solvente.
<b>Dióxido de Silício Coloidal</b>	Antiaglomerante; absorvente emulsão estabilizadora; lubrificante; agente suspensor; desintegrante de comprimido; estabilizador térmico; intensificador de viscosidade
<b>Dióxido de Titânio</b>	Agente de Revestimento; opacificante; pigmento.
<b>EDTA Sódico</b>	Agentes antioxidantes.
<b>Estearato de Magnésio</b>	Lubrificante de comprimidos e cápsulas
<b>Eudragit E-100</b>	Agentes formadores de matrizes para liberação controlada
<b>Eudragit L-100</b>	Agentes formadores de matrizes para liberação controlada
<b>Eudragit S-100</b>	Agentes formadores de matrizes para liberação controlada

## Continuação da tabela 2

<b>Fosfato Tricálcico</b>	Agente antifermentante; agente tamponador; suplemento dietético; lubrificante; diluente de comprimido e cápsula.
<b>Lactose Monohidratada Spray - Dried</b>	Transportador inalador de pó seco; ajuda liofilização; aglutinante; diluente comprimido e cápsula; comprimido e enchimento de cápsula.
<b>Lauril Sulfato de Sódio</b>	Tensoativos aniônicos; detergente; agente emulsificante; penetrante pele; lubrificante de comprimidos e cápsulas; agente umectante.
<b>Manitol Oral Pó</b>	Diluente; plastificante; adoçante; diluente comprimido e da cápsula; agente terapêutico; agente de toxicidade.
<b>Metabissulfato de Sódio</b>	Conservante antimicrobiano; antioxidante.
<b>Opadry White</b>	Revestimento de sólidas orais de dose-formas que precisam ser protegidos da umidade do ambiente
<b>Polietilenoglicol 6000</b>	Base de pomada; plastificante; solvente; base de supositório; lubrificante comprimido e cápsula.
<b>Povidona K30</b>	Desintegrante; intensificador de dissolução, agente de suspensor; aglutinante de comprimido.
<b>Talco</b>	Deslizante; empregado em formulações de comprimidos e cápsulas para melhorar as propriedades de fluxo da mistura de pó.
<b>Dióxido de Silício Coloidal</b>	Antiaglomerante; absorvente emulsão estabilizadora; lubrificante; agente suspensor; desintegrante de comprimido; estabilizador térmico; intensificador de viscosidade
<b>Dióxido de Titânio</b>	Agente de Revestimento; opacificante; pigmento.
<b>EDTA Sódico</b>	Agentes antioxidantes.
<b>Estearato de Magnésio</b>	Lubrificante de comprimidos e cápsulas
<b>Eudragit E-100</b>	Agentes formadores de matrizes para liberação controlada
<b>Eudragit L-100</b>	Agentes formadores de matrizes para liberação controlada
<b>Eudragit S-100</b>	Agentes formadores de matrizes para liberação controlada
<b>Fosfato Tricálcico</b>	Agente antifermentante; agente tamponador; suplemento dietético; lubrificante; diluente de comprimido e cápsula.
<b>Lactose Monohidratada Spray - Dried</b>	Transportador inalador de pó seco; ajuda liofilização; aglutinante; diluente comprimido e cápsula; comprimido e enchimento de cápsula.
<b>Lauril Sulfato de Sódio</b>	Tensoativos aniônicos; detergente; agente emulsificante; penetrante pele; lubrificante de comprimidos e cápsulas; agente umectante.
<b>Manitol Oral Pó</b>	Diluente; plastificante; adoçante; diluente comprimido e da cápsula; agente terapêutico; agente de toxicidade.

**Nota:** Elaboração da própria autora.

**Continuação da tabela 2**

<b>Metabissufito de Sódio</b>	Conservante antimicrobiano; antioxidante.
<b>Opadry White</b>	Revestimento de sólidas orais de dose-formas que precisam ser protegidos da umidade do ambiente
<b>Polietilenoglicol 6000</b>	Base de pomada; plastificante; solvente; base de supositório; lubrificante comprimido e cápsula.
<b>Povidona K30</b>	Desintegrante; intensificador de dissolução, agente de suspensor; aglutinante de comprimido.
<b>Talco</b>	Deslizante; empregado em formulações de comprimidos e cápsulas para melhorar as propriedades de fluxo da mistura de pó.

**Nota:** Elaboração da própria autora.

#### **4.7. Aspectos regulatórios**

De acordo com art.13 da Lei nº 6360/76, qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde que deverá ser averbada ao registro, conforme Resolução RDC nº 48/2009 da Anvisa.

Conforme Resolução RDC nº 132/2003, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a instrução de um processo de registro de medicamento genérico ou similar, é necessário para os excipientes citar a referência bibliográfica adotada em metodologia de controle de qualidade dos excipientes utilizados na formulação do medicamento. No caso de excipiente não descrito em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA, deve-se apresentar as especificações e os métodos analíticos adotados.

Considerando as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos preconizadas pela RDC nº 17/2010 da ANVISA, os fabricantes de excipientes devem estar qualificados pela empresa fabricante do medicamento e atender as especificações exigidas.

#### **4.8. Programa de qualificação de fornecedores**

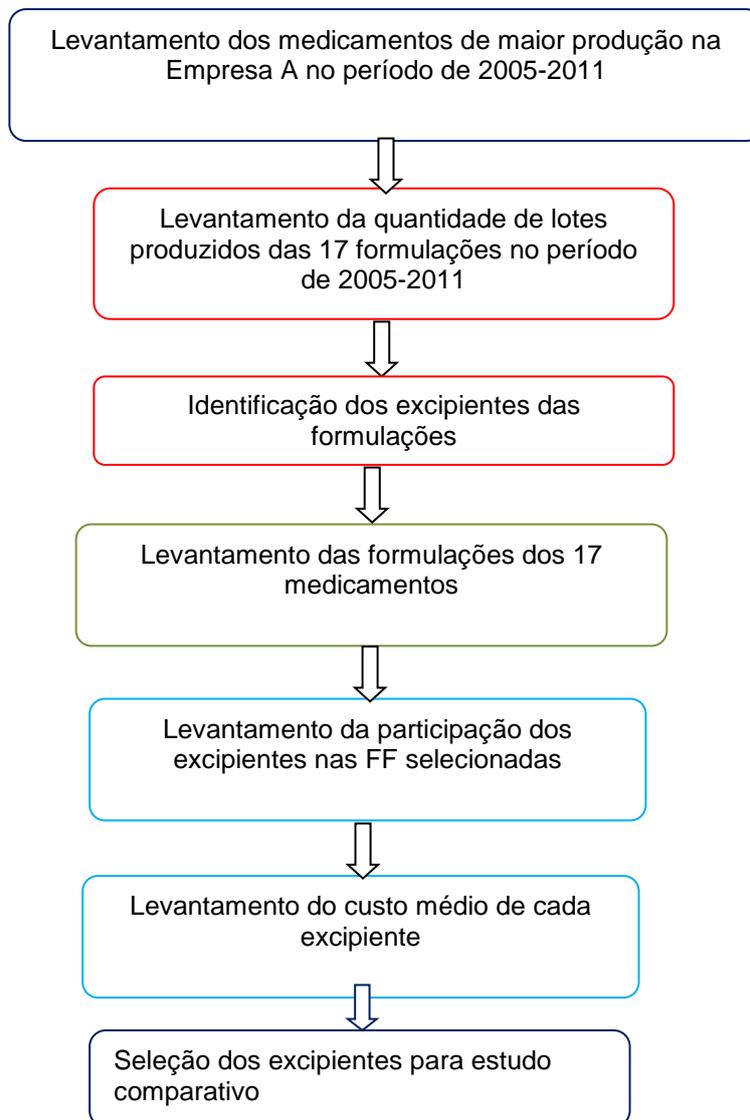
A empresa A está desenvolvendo um programa de qualificação de fornecedores, visando o aperfeiçoamento de seus processos e os de seus fornecedores com o intuito de reduzir as não-conformidades, tornando-as mais competitivas, habilitando-as a comparar seus fornecedores, incentivando melhorias, fomentando parcerias e melhorando a qualidade final de seus produtos (AZEVEDO, 2003).

Segundo Dabkiewicz (1998), identificar, selecionar e, principalmente, qualificar fornecedores é uma questão de necessidade e sobrevivência para as indústrias farmacêuticas, especialmente no mercado globalizado por vários motivos, sendo os mais importantes deles, a qualidade gerada com esse processo, a diminuição de estoques e melhorias no desempenho da produção.

No processo de qualificação a organização que contrata o fornecedor deve comparar suas necessidades de demanda com a oferta de qualidade, especificidade e custo, procurando criar uma rede competente de parcerias visando atingir as melhorias desejadas e beneficiar as empresas a atuarem de forma sócio-ambiental correta e a competirem no mercado dentro de uma política de qualidade (SANTIN, 2004).

### **5. METODOLOGIA**

A metodologia utilizada para seleção dos medicamentos de maior relevância a serem estudados neste trabalho foi realizado de acordo com o fluxograma abaixo:

**Figura 1: Fluxograma da metodologia**

**Nota:** Elaboração da própria autora.

O trabalho foi realizado na Empresa A, considerada como centro de excelência na área farmacêutica, destinada a desenvolver e fabricar medicamentos de interesse para a saúde pública. O principal objetivo da Empresa A é garantir o acesso a medicamentos essenciais a população brasileira mais carente, através de Programas do Ministério da Saúde.

Inicialmente, foi realizado um estudo retrospectivo com a informação obtida no setor do PCP (Planejamento de Controle de Produção) de modo a analisar os medicamentos produzidos na empresa no período entre 2005 a

2011. Do portfólio de medicamentos foram selecionados aqueles de maior produção e com fabricação em todos os períodos, somando um total de 17 produtos, conforme tabela 3.

**Tabela 3.** Quantidade de lotes dos 17 medicamentos produzidos no período entre 2005 a 2011.

Nome do medicamento (Nome genérico)	Quantidade de lotes produzidos
Captopril 25 mg	1.482
Hidroclorotiazida 5mg	1.257
Glibenclamida 5mg	1.197
Sulfato Ferroso 40 mg	790
Ácido Fólico 5 mg	637
Propanolo 40 mg	422
Lami + Zido (150-300) mg	254
Lamivudina 150 mg	141
Amoxicilina 500 mg	83
Primaquina 15 mg	54
Cloroquina 150mg	42
Metronidazol 250mg	39
Ribavirina 250 mg	38
Haloperidol 5mg	22
Metildopa 500 mg	17
Praziquantel 600 mg	8
Etionamida 250mg	5

**Nota:** Elaboração da própria autora

A tabela 4 é o quantitativo total dos excipientes utilizados no período entre 2005 a 2011 para verificar o excipiente de maior demanda, logo, de maior relevância para o trabalho. A classificação 1 significa o excipientes de maior demanda acumulada, sendo a classificação 32 o de menor demanda.

**Tabela 4.** Classificação da demanda de excipientes acumulada no período de 2005 a 2011.

Nome dos excipientes	Quantidade de excipientes utilizados pelo total de lotes produzidos (Kg)	Classificação
Celulose Microcristalina 102	844.443	1
Lactose Monohidratada Spray -Dried	156.829	2
Álcool Isopropílico	83.430	3
Manitol Oral em Pó	60.776	4
Amido de Milho	50.906	5
Croscamelose Sódica	22.233	6
Álcool Etilico 96%	17.667	7
Estearato de Magnésio	12.866	8
Celulose Microcristalina 101	12.371	9
Ácido Esteárico Pulverizado	8.299	10
Amidoglicolato de Sódio	5.525	11
Talco 325 Mesh	4.459	12
Dióxido de Silício Coloidal	4.403	13
Eudragit S-100	2.638	14
Povidona K30	2.246	15
Eudragit L-100	2.110	16
Opadry White	1.799	17
Bicarbonato de Sódio	1.593	18
Lauril Sulfato de Sódio	1.4573	19
Dióxido de Titânio	768	20
Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 6	703	21
Dibutilftalato	531	22
Acetona	469	23
Polietilenoglicol 6000	425	24
Fosfato Tricálcico	281	25
Eudragit E-100	42	26
Ácido Tartárico em Pó	15	27
Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 5	12	28
Corante Vermelho Laca FDC 3	5	29
EDTA Sódico	4	30
Metabissufito de Sódio	3	31
Corante Azul laca FDC 2	1	32

**Nota:** Elaboração da própria autora

A tabela 5 foi elaborada para mostrar a participação de cada excipientes nas formulações. A classificação está apresentada em ordem crescente e a classificação 1, ou seja, a menor representa o excipiente de maior participação nas forma farmacêuticas produzidas entre o período de 2005 a 2011

**Tabela 5:** Excipientes, quantidade de apresentações farmacêuticas e classificações.

EXCIPIENTES	QUANTIDADE DE FF	CLASSIFICAÇÃO
Estearato de Magnésio	17	1
Celulose Microcristalina 102	11	2
Talco 325 Mesh	6	3
Amidoglicolato de Sódio	6	3
Celulose Microcristalina 101	5	4
Povidona K30	5	4
Lactose Monohidratada Spray -Dried	5	4
Dióxido de Silício Coloidal	5	4
Croscamelose Sódica	5	4
Álcool Etilico 96%	5	4
Amido de Milho	4	5
Polietilenoglicol 6000	3	6
Manitol Oral em Pó	3	6
Dióxido de Titânio	3	6
Álcool Isopropílico	3	6
Acetona	3	6
Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 5	2	7
Opadry White	2	7
Lauril Sulfato de Sódio	2	7
Eudragit E-100	2	7
Metabissufito de Sódio	1	8
Fosfato Tricálcico	1	8
Eudragit S-100	1	8
Eudragit L-100	1	8
EDTA Sódico	1	8
Dibutilftalato	1	8
Corante Vermelho Laca FDC 3	1	8
Corante Azul laca FDC 2	1	8
Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 6	1	8
Bicarbonato de Sódio	1	8
Ácido Tartárico em Pó	1	8
Ácido Esteárico Pulverizado	1	8

**Nota:** Elaboração da própria autora

A tabela 6 foi elaborada para demonstra os valores dos excipientes utilizados nas formulações e classificá-los quanto ao custo. A classificação 1 significa o de menor custo no período selecionado. Ela foi realizada com base no sistema regido pela Lei nº. 8.666/1993 constituída por seis modalidades, entre as quais a modalidade Pregão Eletrônico bastante burocrático, que comporta regras rígidas e cujas ações, além de se limitarem a apenas aquilo a que a lei admite ser realizada, a sua aquisição é baseada no menor preço.

**Tabela 6:** Classificação do custo médio dos excipientes utilizados de 2005 a 2011.

EXCIPIENTES	CUSTO MÉDIO (2005-2011)	CLASSIFICAÇÃO
Bicarbonato de Sódio	2,75	1
Álcool Etilico 96%	3,24	2
Talco 325 Mesh	3,49	3
Acetona	6,09	4
Metabissufito de Sódio	7,77	5
Álcool Isopropilico	8,36	6
Celulose Microscristalina 101	8,70	7
Lactose Monohidratada Spray -Dried	10,99	8
Celulose Microscristalina 102	11,00	9
Estearato de Magnésio	11,13	10
Amidoglicolato de Sódio	13,68	11
Polietilenoglicol 6000	15,03	12
Manitol Oral Pó	15,96	13
Fosfato Tricálcico	19,03	14
Dióxido de Titânio	19,46	15
Amido de Milho	20,00	16
Lauril Sulfato de Sódio	27,60	17
Dióxido de Silício Coloidal	29,40	18
EDTA Sódico	29,40	19
Povidona K30	32,3	20
Dibutilftalato	32,72	21
Ácido Tartárico em Pó	33,00	22
Croscamelose Sódica	37,19	23
Ácido Esteárico Pulverizado	53,77	24
Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 5	68,00	25
Eudragit L-100	106,93	26
Eudragit S-100	109,73	27
Eudragit E-100	121,90	28

**Nota:** Elaboração da própria autora

**Continuação tabela 6**

Corante Azul laca FDC 2	220,00	29
Corante Vermelho Laca FDC 3	221,67	30
Opadry White	248,33	31
Corante Amarelo Alumínio Laca FDC 6	260,00	32

**Nota:** Elaboração da própria autora

## 6. ENSAIOS FÍSICO DOS EXCIPIENTES E A SUA IMPORTÂNCIA

**Solubilidade:** A solubilidade dos excipientes interfere de forma direta sobre a solubilidade da forma farmacêutica que está sendo produzida. Em geral, ativos de baixa solubilidade necessitam de compensação com os excipientes para melhorar a biodisponibilidade do fármaco.

**Perda por secagem:** É um método de verificação da pureza da substância. A presença de contaminantes voláteis é percebida pela variação do peso após a realização do teste.

**Ponto de fusão:** É um dos métodos utilizados para identificação e pureza das substâncias. Quando a substância não é pura a fusão não ocorre numa temperatura fixa.

**Resíduo de ignição:** também para identificação de pureza, porém ele detecta substâncias que se decompõe a temperatura bem elevadas.

**Sedimentação:** medida indireta da solubilidade, porém é aplicada na preparação de suspensões, e no caso das suspensões se espera que as substâncias que a compõem tenham velocidade de sedimentação baixa e suficiente para manter a estabilidade física da FF.

**Densidade real:** relaciona-se a densidade verdadeira do sólido relacionada às suas partículas individuais. Importante porque ele pode ser uma medida indireta do tamanho da partícula e área superficial da partícula.

**Densidade batida e Densidade aparente:** Está relacionada ao fluxo e a compressibilidade do material pelo cálculo Hausner e índice de Carr.

**Distribuição de tamanho de partícula:** Está relacionada ao fluxo do material e a compressibilidade do material.

**Área específica superficial:** Este teste auxilia na verificação da solubilidade do material.

**Granulometria:** Este teste está relacionado ao fluxo e a compressibilidade do material.

**TGA:** Mede a variação da massa de uma amostra em função da temperatura e/ou do tempo, com um programa controlado de temperatura. Através desta análise, é possível identificar/quantificar teor de voláteis (incluindo % de água) temperatura de decomposição da amostra, (o teor da carga inorgânica nos compostos) e parâmetros cinéticos. Permite avaliar a compatibilidade de excipiente entre princípio ativo(s) e excipiente(s).

**DSC:** Mede o fluxo de calor podendo identificar com muita propriedade mudanças de fase em função da temperatura e/ou tempo. Este tipo de análise permite determinar, a capacidade calorífica, a temperatura de transição vítrea, a cinética de cristalização, a condutividade térmica, entre outras propriedades. Também é possível identificar as temperaturas de transição, tais como, a temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>), a temperatura de cristalização (T<sub>c</sub>) e temperatura de fusão (T<sub>m</sub>). DSC é considerado um método primário para determinação de pureza de materiais, desde que a amostra a ser analisada possua os requisitos estabelecidos e preconizados pela teoria de Van't Hoff e pela Norma ASTM E928/08. Permite avaliar a compatibilidade de excipiente entre princípio ativo(s) e excipiente(s).

**DRX:** Fornece difratogramas que determinam a estrutura cristalina, a partir de monocristal ou pó. Esta técnica está relacionada à pureza do material, além da caracterização de formas de cristalinas.

A combinação das técnicas TGA, DSC e DRX técnicas possibilita avaliar possíveis interações entre fármacos (IFAs) e excipientes em estudos de pré-formulação (AUTON, 2005).

A tabela 7 descreve os excipientes selecionados para o estudo, correlacionando suas funções e faixas de concentração mínima e máxima utilizada nas formulações.

**Tabela 7** - Excipientes utilizados nas Formas farmacêuticas escolhidas pela empresa A, com suas respectivas funções, concentrações de uso e referência.

Excipientes	Função	Concentração de uso	Referências
<b>Celulose Microcristalina 102 e 101</b>	Diluyente	20 - 90%	Kibbe, 2000 Guo et al., 2002; Aulton,2005
	Lubrificante	5 - 20%	
	Desintegrante	5 – 15%	
	Adsorvente	20 – 90%	
<b>Amido de Milho pregelatinizado</b>	Diluyente	5 - 75%	Aulton,2005
	Aglutinante	5 – 20%	
	Desintegrante	5 – 10%	
<b>Manitol Oral em Pó</b>	Diluyente,	7%	Allen Jr. Rwe et al., 2003 Thompson, 2004.
	Agente edulcorante		
	Veículo		
	Agente para ajuste de tonicidade em preparação injetáveis, nasais e oftálmicas		
<b>Lactose Monohidratada Spray -Dried</b>	Diluyente	65 – 85%	Ansel & Stoklosa,2001
<b>Croscamelose Sódica</b>	Desintegrante de cápsula	10,0 - 25,0	Kibbe, 2000 Guo et al., 2002; Aulton,2005
	Desintegrante de comprimido	0,5 – 5,0%	
<b>Estearato de Magnésio</b>	Agente lubrificante de cápsula e comprimido	0,25 – 5%	Kibbe, 2000 Guo et al., 2002; Aulton,2005

Fonte: Adaptado de Kibbe, 2000; Guo et al.; 2002; Aulton,2005

## **7. EFEITOS DOS EXCIPIENTES NA FORMULAÇÃO**

### **7.1. Diluentes**

O diluente é o mais empregado na formulação de um sólido oral para aumentar a densidade bruta do produto. O diluente deve ser quimicamente inerte, não ser higroscópico, ter boas propriedades biofarmacêuticas, ter um gosto aceitável. Todas estas características não são encontradas em apenas em uma substância, por isso diversos produtos têm sido empregados como diluentes. Um dos mais utilizados em comprimidos é a lactose, por ter as seguintes propriedades: rápida solubilidade em água, sabor agradável, não ser higroscópica, apresentar baixa reatividade. A desvantagem do uso de lactose como diluente se deve ao fato de várias pessoas possuírem intolerância á lactose (AULTON, 2005). Inicialmente, a alfa-lactose monohidratada era a forma disponível para uso farmacêutico, utilizada exclusivamente em processos de granulação via úmida por apresentar baixa fluidez e escoamento. Posteriormente, um dos primeiros excipientes desenvolvidos para aplicação específica em processos de compressão direta, a lactose seca por aspersão ou spray-dried. Esse material possui características melhoradas de compactabilidade, escoamento e fluxo. Este material nesta formulação revolucionou a tecnologia de produção de formas sólidas orais (PIFFERI ET AL., 1991).

### **7.2. Desintegrantes**

O desintegrante é empregado à formulação para facilitar a desagregação ou desintegração e rápida dissolução após administração do comprimido e cápsulas em partículas primárias de pó, obtendo-se assim uma superfície de contato maior do fármaco com os fluidos gastrointestinais. A importância da escolha do desintegrante e a sua concentração correta têm grande influência na dissolução e na biodisponibilidade de um medicamento (AULTON, 2005). As celulosas, amplamente empregadas como desintegrantes, são disponibilizadas com diversas características de tamanho de partícula,

graus de mistura, fluidez, e densidade, dentre outras. As que possuem maior faixa de tamanho de partículas (102 e 200) apresentam melhor fluxo, enquanto as de menor tamanho são consideradas de baixo grau de fluidez são comumente utilizadas para ativos sensíveis ao processo de mistura (KIBBE, 2000).

### **7.3. Aglutinantes**

A adição de aglutinantes, em geral, melhora dissolução de fármacos pouco solúveis devido às propriedades hidrofílicas das superfícies dos grânulos (ABDOU, 2000). O emprego de dispersões sólidas é um campo promissor na tecnologia na fabricação de comprimidos, por promover aumento da solubilidade dos fármacos pouco solúveis em água. Normalmente são compostos naturais ou sintéticos, do tipo polimérico. Atuam aumentando a viscosidade e formam, no momento de sua dissolução, uma película que circula as partículas, podendo retardar a dissolução do fármaco em presença de fluidos aquosos no local de absorção. Em outros casos, no entanto, o uso de aglutinantes pode favorecer a dissolução ao hidrofilar a superfície de contato entre as partículas do fármaco e os fluidos biológicos (DORNELAS et al., 2008).

### **7.4. Lubrificantes**

Comprimidos e cápsulas requerem o uso de lubrificantes para o processo de fabricação, com o objetivo de diminuir o atrito entre o pó e as superfícies metálicas dos equipamentos. O estearato de magnésio é o mais utilizado por ser um lubrificante hidrofóbico, que frequentemente retarda a penetração de líquidos nos componentes da formulação reduzindo a velocidade de dissolução. Portanto, tais efeitos podem ser minimizados com o uso adição concomitantes de um tensoativo solúvel em água ou o uso de um diluente hidrofílico (AULTON, 2005).

## 8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo para a utilização adequado na área farmacêutica é cada vez mais relevante. Com o avanço tecnológico, inúmeros insumos estão sendo desenvolvidos e chegam às indústrias farmacêuticas, para as mais diversas abordagens, para as mais diferentes funções e, muitas vezes, com especificidade para algumas formas farmacêuticas. Seus parâmetros de qualidade, entretanto, precisam ser avaliados, uma vez que, podem exercer impacto no processamento de um produto ou em sua estabilidade.

Para uma empresa farmacêutica, seja ela de grande, médio ou pequeno porte, seja do setor público ou privado, o envolvimento com o controle de qualidade de excipientes é hoje uma atividade essencial. Não se pode mais olhar para os excipientes de forma secundária em relação aos insumos farmacêuticos (IFAs), uma vez que, mesmo que se trabalhe com um IFA com a qualidade desejada, a formulação final poderá apresentar sérios impactos em função dos excipientes nela contidos.

Os excipientes podem interagir entre si ou com o princípio ativo de forma negativa, interferindo nos parâmetros de qualidade estabelecidos para o produto. Além disso, é preciso observar que muitas vezes o impacto de um excipiente em um determinado produto não pode ser tomado como universal, devendo-se olhar de forma particularizada para cada produto.

Na empresa A existem formulações em que estão presentes poucos excipientes, como a de captopril (4 excipientes) ou a de ribavirina (apenas 3). Outras, entretanto, contam com grande número deles, como a de sulfato ferroso (13) ou de metildopa (15). Os comprimidos revestidos, normalmente contêm mais excipientes em função dos componentes presentes no material de revestimento. Ter um número maior ou menor de excipientes não é por si só, uma informação conclusiva. Ter poucos excipientes pode ser visto positivamente pelo custo e por reduzir a possibilidade de interações negativas entre os componentes da formulação. Tê-los em quantidade maior, por sua vez, apesar de poder deixar o custo da formulação maior, pelo menos teoricamente, pode ser benéfico por adentrar na formulação com excipientes de funções variadas, podendo equilibrar melhor cada uma de suas

necessidades de qualidade de cada produto. Está fora do âmbito deste trabalho avaliar a adequação da formulação de cada produto.

A Tabela 4 apresenta, de forma geral, o quantitativo de cada excipiente que foi usado pela empresa no período de 2005 a 2011. Pode-se observar que o insumo de maior demanda foi à celulose micro cristalina tipo 102, com um consumo maior que 840 mil quilos, sendo que, opostamente, o corante azul laca FDC 2 demandou a aquisição de apenas 1 quilo. Esta variação está amparada no fato de o primeiro estar presente em 11 medicamentos e em proporções bem superiores às de corante, o qual participa, além disso, da formulação de apenas um produto (dados da Tabela 4).

O número de produtos em que cada excipiente está presente pode ser observado na Tabela 5. Observa-se o predomínio do estearato de magnésio, presente em 17 medicamentos, seguido justamente pela celulose microcristalina tipo 102, com 11 produtos, e por amidoglicolato de sódio, talco 325 Mesh cada um presente em 6 formulações e a celulose microcristalina 101 presente em apenas 5 formulações. Do outro lado alguns excipientes estão presentes em poucas formulações, tais como, corante amarelo, Eudragit E-100, Lauril sulfato de sódio e Opadry white e, por fim, aqueles em apenas um medicamento, que representa a grande maioria dos casos. Esta abordagem permite perceber a necessidade de um olhar mais atento em relação a alguns insumos que participam da formulação de vários produtos importantes para a empresa. Por exemplo, estearato de magnésio e amidoglicolato de sódio serão discutidos mais detalhadamente à frente, são dois excipientes com características importantes de qualidade.

Um fator de extrema relevância e cada vez mais explorado diz respeito aos parâmetros físicos de qualidade dos excipientes. Com base na literatura consultada, é possível verificar que especificidades físico-químicas deste tipo de insumo são de relevância significativa para a formulação final. Pequenas variações na granulometria de um excipiente, por exemplo, pode acarretar diferença brutal em seu perfil de dissolução, como é o caso de croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio e crospovidona. Além disso, o tamanho de

cadeia polimérica, por sua vez, modificará substancialmente a viscosidade dos excipientes como derivados de celulose, e, conseqüentemente, a dissolução também será potencialmente afetada.

Estes são apenas alguns exemplos de como aspectos simples podem ter uma significância diferenciada para um medicamento. Para que se possa fazer um estudo mais aprofundado sobre o impacto de cada excipiente nas formulações é preciso, entretanto, que haja teste diferenciado para sua caracterização. Os ensaios farmacopeicos obrigatórios muitas vezes não são suficientes para se obter um grau de detalhamento expressivo dos parâmetros de cada excipiente que podem impactar na formulação. Algumas farmacopéias já contemplam ensaios diferenciados em suas monografias, ainda que os mesmos não sejam obrigatórios. Estão sendo denominados “ensaios de funcionalidade” e podem ajudar sobremaneira na caracterização dos excipientes e na compreensão de seu impacto na formulação como um todo. Os teste e as especificações extra farmacopéias necessário para cada produto deve ser determinado pela empresa de acordo com as características dos seus produtos.

Neste sentido, foi realizado um estudo comparativo entre três farmacopéias a Brasileira (5ª Edição), Americana (USP 34), Européia (6.0), todas aceitas pela Anvisa, sendo que a primeira deve ser adotada preferencialmente. Foram avaliados os testes requisitados por cada uma no que se refere a alguns excipientes aqui selecionados considerando aqueles de maior demanda estes foram: Celulose microcristalina 102, Lactose Monohidratada Spray, Manitol, Amido de milho pregelatinizado, Croscarmelose sódica, Estearato de magnésio, Celulose microcristalina 101. Os resultados estão apresentados na tabela 8.

Na tabela 8 estão descritos todos os ensaios físicos exigidos nas Farmacopéias Americana, Européia e Brasileira. Quando do estudo comparativo, foi observada a falta de harmonização entre as três farmacopéias referenciadas. A farmacopéia Brasileira não exige determinados alguns ensaios físicos para excipientes farmacêuticos selecionados, solubilidade, teor de água, perda por secagem, resíduos de ignição, densidade aparente, densidade

batida, área superficial específica, distribuição de tamanho de partícula e granulometria.

A tabela 8 descreve a comparação entre os ensaios físicos de todos os excipientes descritos nas três farmacopeias referenciadas e na monografia da empresa A.

**Tabela 8:** Principais excipientes das FF selecionados e os respectivos ensaios físicos, físico-químico e microbiológico, conforme Farmacopéias USP, Brasileira, Européia e a monografia da empresa.

EXCIPIENTES	USP 34	EUROPÉIA 6.0	BRASILEIRA 5.0	MONOGRAFIA DA EMPRESA
<b>Lactose Monohidratada Spray -Dried</b>	<p align="center"><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Identificação:            1.1 Conforme padrão de Espectrofotometria no Infra-vermelho.            1.2. Conforme padrão de Cromatografia em camada fina.            1.3. Produz uma cor avermelhada.</p> <p>2- Rotação específica a 20°C: + 54,4° a +55,9° (na base seca)            3- Acidez ou alcalinidade: Máximo de 0,4mL de Hidróxido de Sódio 0,1N é consumido.            4- Metais pesados: Máximo 5ppm.            5- Limpidez e cor da solução: Absorbância: máxima de 0,04.            6- limite microbiano: Bactérias aeróbicas: Máximo 100UFC/g. Fungos e leveduras: Máximo 50UFC/g            Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g.            7- Proteína e clara absorção de impurezas: Absorbância. Máximo: 0,07 na faixa de 270 a</p>	<p align="center"><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1-Identificação:            1.1 Conforme padrão de Espectrofotometria no Infra-vermelho.            1.2. Conforme padrão de Cromatografia em camada fina.            1.3. Produz uma cor avermelhada.</p> <p>2- Rotação específica a 20°C : + 54,4° a +55,9° (na base seca)            3-Acidez ou alcalinidade. Máx. De 0,4 ml de hidróxido de sódio 0,1 M é necessária para mudar a cor do indicador para cor de rosa.            4-Metais pesados : máximo de 5 ppm            5-Teor de água : 4,5 a 5,5 %            6-Contaminação Microbiana. Contagem Total bactéria aeróbica : máx. microrganismos por grama, determinada pela placa de contagem. Ele está de acordo com o teste de <i>Escherichia coli</i>.</p> <p align="center"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>7-Aspecto: branco ou quase branco , pó cristalino.            8-Solubilidade: livremente, mas lentamente</p>	Sem especificação	<p align="center"><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Identificação:            1.1 Conforme padrão de Espectrofotometria no Infra-vermelho.            1.2. Conforme padrão de Cromatografia em camada fina.            1.3. Produz uma cor avermelhada.            2-Cor: Branco.            3 - Rotação específica a 20°C: + 54,4° a +55,9° (na base seca)            4- Acidez ou alcalinidade: Máximo de 0,4mL de Hidróxido de Sódio 0,1N é consumido.            5- Teor de água: 4,5 a 5,5%.            6- Metais pesados: Máximo 5ppm.            7- Limpidez e cor da solução: Absorbância máxima de 0,04.            8- Limite microbiano: Bactérias aeróbicas: Máximo 100UFC/g.            Fungos e leveduras: Máximo 50UFC/g            Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g.            9- Proteína e clara absorção de</p>

	<p>300nm.</p> <p>Máximo: 0,25 na faixa de 210 a 220nm.</p> <p><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>8- Descrição: Pó fluido arenoso. Cor: Branco.</p> <p>9- Solubilidade: Livremente solúvel em água, sendo que a solubilidade se dá lentamente. Praticamente insolúvel em álcool etílico.</p> <p>10- Perda por secagem: Máx. 1,0%.</p> <p>11- Resíduos de ignição: Máx. 0,1%.</p> <p>12- Teor de água: 4,5 a 0,55%</p> <p>13- Densidade aparente: Informativo</p> <p>14- Densidade batida: ≤0,55g/ml</p> <p>14- Granulometria: - % retido em 60 mesh (250µm): Máximo 10%. % retido em 400 mesh (32µm): mínimo 90%.</p>	<p>solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol (96 % ) .</p> <p>9-Cinzas sulfatadas : máximo de 0,1 %</p> <p>10-Distribuição de tamanho de partícula .</p> <p>11-Densidade real e batida: Informativo</p>		<p>impurezas: Absorbância: Máximo: 0,07 na faixa de 270 a 300nm.</p> <p>Máximo: 0,25 na faixa de 210 a 220nm.</p> <p><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>10- Descrição: Pó fluido arenoso.</p> <p>11- Solubilidade: Livremente solúvel em água, sendo que a solubilidade se dá lentamente. Praticamente insolúvel em álcool etílico.</p> <p>12- Perda por secagem: Máx. 1,0%.</p> <p>13- Resíduos de ignição: Máx. 0,1%.</p> <p>14- Densidade aparente: Informativo</p> <p>15- Densidade batida: ≤0,55g/ml</p> <p>16- Granulometria: - % retido em 60 mesh (250µm): Máximo 10%. % retido em 400 mesh (32µm): mínimo 90%.</p>
<p><b>Amido de milho pregelatinizado</b></p>	<p><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1-Identificação – 1.1 alaranjado ao azul profundo por TS iodo.</p> <p>2- Contagem microbiana e microorganismos patogênicos: ausência de espécies de Salmonella e Escherichia coli.</p> <p>3-A contagem total microbiana</p>	<p><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1-Testes de pH: 4,5 a 7,0.</p> <p>2-Substâncias oxidantes : está de acordo com o teste de substâncias oxidantes</p> <p>3-Dióxido de enxofre: máximo de 50 ppm.</p> <p>4-Ferro : máximo de 20 ppm.</p> <p>5-A contagem total microbiana aeróbia : máx. De 103 bactérias e não mais de 102 fungos por grama , determinada pela placa</p>	<p>Sem especificação</p>	<p><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Cor: Branco a levemente creme.</p> <p>2- Odor: Inodoro.</p> <p>3- Sabor: Leve sabor característico.</p> <p>4- pH a 25°C: 4,5 a 7,0.</p> <p>5- Ferro: A cor da solução amostra não deve ser mais</p>

	<p>aeróbia: não exceda 1000 ufc por g, eo total de bolores e leveduras combinados contar não exceda</p> <p>100 ufc por grama .  4-pH : 4,5 e 7,0.  5-Ferro: 0,002 %  6-Substâncias oxidantes: nenhuma cor azul , marrom ou roxo distinto é observado.  7-Limite de dióxido de enxofre : não mais do que 2,7 ml é consumido (0,008 %).</p> <p><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>8- Perda na secagem- máx. De perda 14,0 % do seu peso .  9-Resíduo de ignição: máx. De 0,5% ,</p>	<p>de contagem . Ele está de acordo com o teste de Escherichia colli.</p> <p><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>6-Aspecto: pó branco ou branco-amarelado . Ele incha em água fria.  7-Perda na secagem: max.15.0%.  8-Cinzas sulfatadas : máximo de 0,6 % determinado com 1,0 g .  Microbialcontamination .</p>		<p>escura que a cor da solução padrão (Máximo 20ppm).  6-Limite microbiano: Máximo 1000UFC/g de microrganismos aeróbicos totais. Máximo 100UFC/g de fungos e leveduras.</p> <p>Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g e <i>Salmonella SP</i> em 10 g.  7- Substâncias oxidantes: A solução não desenvolve as cores azul, marrom ou violeta.  8- Dióxido de enxofre: Máximo 2,7mL de lodo 0,01N é consumido (80ppm).  9-Solventes residuais: Informar quais são os solventes utilizados na síntese, bem como os resultados dos solventes analisados.</p> <p><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>10-Solubilidade: Ligeiramente solúvel em água fria, insolúvel em álcool etílico.  11- Descrição: Pó moderadamente grosso a fino.  12- Resíduo de ignição: Máximo 0,5%.  13- Densidade aparente: Informativo.  14- Densidade batida: Informativo.  15- Granulometria: Informativo.  16- Perda por secagem: Máximo 14,0%.</p>
Celulose	<b><u>TESTE FÍSICO-QUIMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b>	<b><u>TESTE FÍSICO-QUIMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b>	Sem especificação	<b><u>TESTE FÍSICO-QUIMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b>

<p><b>Microcristalino a 102</b></p>	<p>1-identificação –  1.1. Produz coloração violeta azulada.  1.2. Grau de Polimerização: Máximo 350.  2- Contagem microbiana e microorganismos patogênicos: ausência de espécies de Salmonella e Escherichia coli.  3- A contagem total microbiana: aeróbia não exceda 1000 ufc por grama, o total de bolores e leveduras combinados contar não exceda 100 ufc por g, a ausência de Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa, e para a ausência de espécies de Escherichia coli e Salmonella.  4-Conductividade - não exceda a condutividade da água por mais de 75 0µS/cm- 1  5-pH 791 : entre 5,0 e 7,5%  6-- Substâncias étero-solúveis: uma determinação em branco não exceda 5,0 mg ( 0,05 % ).  7-Os metais pesados :</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>8-Perda na secagem : não perde mais do que 7,0 % do seu peso  9 -Resíduo de ignição : não mais do que 0,1%.  10-Densidade aparente - informativo  11-O tamanho das partículas de distribuição: informativo  12-Distribuição granulométrica : informativo</p>	<p>1-Identificação:  1.1. Produz coloração violeta azulada.  1.2. Grau de Polimerização: Máximo 350.  3-pH: 5,0 a 7,5  4-Conductividade. A condutividade da solução de teste não ultrapassa a condutividade da água por mais de 75 0µS/cm- 1.  5-Substâncias solúveis em éter: máximo de 0,05 % Água.  6-Substâncias aquo-solúveis: a diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%). para a diferença entre a massa  7-Metals pesados : máximo 10 ppm.  8-A contaminação microbiana . Contagem de aeróbios viáveis Total: não mais de 10 3 microorganismos por grama e com limite de fungos de 102 por grama, determinado pela contagem em placas . Ele está de acordo com os testes para Escherichia coli, por Pseudomonas aeruginosa, forStaphylococcus aureus e para Salmonella) .  9-Grau de polimerização : veja Identificação 1.2 (identificação).</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>10-Aspecto: Pó branco ou quase branco, fino ou granular.  11-Solubilidade: praticamente insolúvel em água, em acetona, em etanol anidro, em tolueno, em ácidos diluídos e em uma solução a 50 g / l de hidróxido de sódio.  12-Cinzas sulfatadas: máximo de 0,1 por cento, determinado com 1,0 g.  13-Granulométricas :informativo  14-Fluxo de pó :informativo  15-Distribuição de tamanho de partículas:</p>		<p>1- Identificação:  1.1. Produz coloração violeta azulada.  1.2. Grau de Polimerização: Máximo 350..  2- Limite microbiano: Máximo 10<sup>3</sup>UFC/g (aceitável até 2000) de microorganismos aeróbicos totais; Máximo 10<sup>2</sup>UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras; Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Escherichia coli</i> em 1g e <i>Salmonella sp</i> em 10g.  3- Conductividade: Máximo 75,0µS/cm- 1.  4- pH: 5,0 a 7,5.  5-Substâncias aquo-solúveis: a diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%).  6- Substâncias étero-solúveis: a diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 5,0mg (0,05%).  7-Metals pesados: máximo 10ppm.  8-Solventes residuais (cg): informar quais são os solventes utilizados na síntese, bem como os resultados dos solventes analisados.  9-Avaliação da ocorrência de pontos escuros: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p>
-------------------------------------	--	---	--	--

	Solúveis em água: não exceda 12,5 mg ( 0,25 % ) .	informativo 16-Perda por secagem: não mais que 7,0%		10-Solubilidade: Insolúvel em água, ácido diluídos e na maioria dos solventes orgânicos; praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1:20). 11-Descrição: Pó fino que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento. 12-Cor: Branco ou quase branco. 13-Perda Por Secagem: Máximo 7,0%.  14-Resíduo De Ignição: Máx. 0,1%. 15-Densidade Aparente: Informativo. 15-Densidade Batida: Mínimo 0,30g/mL. 18-Granulometria: Informativo.
<b>Celulose Microcristalina 101</b>	<b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b>  1-identificação 1.1 Grau de Polimerização: Máximo 350 2- Contagem microbiana e microorganismos patogênicos: ausência de espécies de Salmonella e Escherichia coli. 3- Limite microbiano: Máximo 10 <sup>3</sup> UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos totais;  Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras; Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosas</i> , <i>Escherichia coli</i> em	<b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b>  1-Identificação: 1.1 O grau de polimerização: máx. De 350. 2-pH: 5,0 a 7,5 3-Conductividade. A condutividade da solução de teste não ultrapassa a condutividade da água por mais de 75 0µS/cm- 1. Substâncias solúveis em éter: máximo de 0,05 % Água. 4- Substâncias aquo-solúveis: a diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%). para a diferença entre a massa 5-Metais pesados : máximo 10 ppm. 6-A contaminação microbiana . 8-8- Contagem total de aeróbios viáveis : máx..	Sem especificação	<b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b>  1- Identificação: 1.1 Grau de Polimerização: Máximo 350. 2- Limite microbiano: Máximo 10 <sup>3</sup> UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos totais;  Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras; <i>Ausência de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosas, Escherichia coli em 1g e Salmonella sp em 10g.</i> 3- Condutividade: Máximo 75,0µS/cm- 1. 4- pH: 5,0 a 7,5.

	<p>1g e <i>Salmonella sp</i> em 10g.</p> <p>4- Condutividade – máx. 75 0µS/cm- 1</p> <p>5- pH : entre 5,0 e 7,5%</p> <p>6- Substâncias aquo-solúveis: não exceda 12,5 mg ( 0,25 % ) .</p> <p>7-Solúvel em éter substâncias:uma determinação em branco não exceda 5,0 mg ( 0,05 % ) .</p> <p>8- Os metais pesados: máximo 10ppm.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>9-O tamanho das partículas de distribuição</p> <p>10-Distribuição granulométrica</p> <p>11- Perda na secagem : máx. de 7,0 % do seu peso</p> <p>12-Resíduo de ignição: não mais do que 0,1%.</p> <p>13-Densidade aparente - informativo</p>	<p>de 10 3 microrganismos por grama e com limite de fungos de 102 por grama , determinado pela contagem em placas . Ele está de acordo com os testes para <i>Escherichia coli</i> , para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, para <i>Staphylococcus aureus</i> e para <i>Salmonella</i> ) .</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>9-Perda por secagem: Max. 7,0%</p> <p>10-Cinzas sulfatadas: máximo de 0,1 %,.</p> <p>11-Distribuição de tamanho de partículas</p> <p>12- Aspecto: Pó branco ou quase branco, fino ou granular.</p> <p>13- Solubilidade: praticamente insolúvel em água, em acetona, em etanol anidro, em tolueno, em ácidos diluídos e em uma solução a 50 g / l de hidróxido de sódio. identificação</p> <p>14-Granulométricas Informativo.</p> <p>15-Fluxo de pó Informativo.</p>		<p>5-Substâncias aquo-solúveis: a diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%).</p> <p>6- Substâncias étero-solúveis: a diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 5,0mg (0,05%).</p> <p>7-Metals pesados: máximo 10ppm.</p> <p>Solventes residuais (cg): informar quais são os solventes utilizados na síntese, bem como os resultados dos solventes analisados.</p> <p>8- Avaliação da ocorrência de pontos</p> <p>escuras: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>9-Solubilidade: Insolúvel em água, ácido diluídos e na maioria dos solventes orgânicos; praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1:20).</p> <p>10-Descrição: Pó fino que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.</p> <p>11- Cor: Branco ou quase branco.</p> <p>12-Perda Por Secagem: Máximo 7,0%.</p> <p>13-Resíduo De Ignição: Máx. 0,1%.</p> <p>14-Densidade Aparente: Informativo.</p> <p>15-Densidade Batida: Mínimo</p>
--	--	---	--	---

				0,28g/mL. 16-Granulometria: Informativo.
<b>Estearato de Magnésio</b>	<p><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Identificação Positivo para teste de magnésio</p> <p>1.2 Conforme padrão de Cromatografia Gasosa.</p> <p>2- Contagem microbiana e microorganismos patogênicos: ausência de espécies de <i>Salmonella</i> e <i>Escherichia coli</i>. - 3.1 A contagem total microbiana aeróbia não exceda 1000 ufc por grama, o total de bolores e leveduras combinados contar não exceda 500 ufc por g, e ele atende aos requisitos dos ensaios para a ausência de espécies de <i>Salmonella</i> e <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>3- Acidez ou alcalinidade - do filtrado: não mais do que 0,05 mL de ácido clorídrico 0,1 N ou 0,1 N de hidróxido de sódio é necessário para mudar a cor do indicador.</p> <p>5- Limite de sulfato: 1,0 %</p> <p>6- Chumbo: A cor da solução da amostra não é superior ao do controle (0,001 %).</p> <p>7- Conteúdo relativo de ácido esteárico e ácido palmítico.</p> <p>8- Sistema cromatográfico (ver Cromatografia)</p>	<p><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Identificação Não mais do que 0,5 ml de ácido clorídrico 0,01 M ou hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para mudar a cor do indicador.</p> <p>2-Cloretos: Máx. 0,1 %</p> <p>3-Sulfatos: máx. 0,5 %</p> <p>4-Cádmio: máx. 3,0 ppm de Cd.</p> <p>5-Nickel: Máx 5,0 ppm de Ni.</p> <p>6- Contaminação microbiana.</p> <p>7- contagem total microbiana: máx de 103 microrganismos por grama, determinada pela contagem em placas. Ele está de acordo com o teste de <i>Escherichia coli</i>.</p> <p><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>8-Aspecto: Um branco ou quase branco, muito pó fino e leve, gorduroso ao toque, praticamente insolúvel em água e em etanol.</p> <p>9- Perda por secagem: máx 6,0 %.</p> <p>10 -Área específica Superficial: 0,05 a 0,15</p>	Sem especificação	<p><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Identificação:</p> <p>2- Cloreto: A solução amostra apresenta menor turbidez que a solução padrão (Máximo 0,1%).</p> <p>3- Sulfato: A solução amostra apresenta menor turbidez que a solução padrão (Máximo 1,0%).</p> <p>4- Chumbo: A cor da solução amostra não deve ser mais intensa do que a cor da solução padrão (Máximo 0,001%).</p> <p>5- Acidez ou alcalinidade: Máximo 0,05mL de Ácido Clorídrico 0,1N ou Hidróxido de Sódio 0,1N é necessário para mudar a cor da solução.</p> <p>6- Limite microbiano: Máximo 1000UFC/g de microrganismos aeróbicos totais. Máximo 500UFC/g de fungos e leveduras. Asência de <i>Escherichia coli</i> em 1g e <i>Salmonella sp</i> em 10g.</p> <p>7- Solventes residuais (CG): Informar quais são os solventes utilizados na síntese, bem como os resultados dos solventes analisados.</p> <p>8- Teor de ácidos graxos: Estearato de Magnésio: Mínimo 40,0%.</p>

	<p align="center"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>9- Perda na secagem: não perde mais do que 6,0 % do seu peso.  10- Área superficial específica 0,05 a 0,15 Limite de cloreto de 221 - Uma porção de 10,0 ml da solução aquosa obtida no teste de identificação A mostra não mais do que cloreto corresponde a 1,4 mL de ácido clorídrico 0,020 N ( 0,1 % ) .</p>			<p>Soma de Estearato + Palmitato: Mínimo 90,0%.  Teor: 4,0% a 5,0% de Mg (na base seca).  9- Encefalopatia Espongiforme Transmissível (“Mal Da Vaca Louca”): O material de partida da matéria-prima deverá ser de origem vegetal, o fabricante, ou o fornecedor deverá apresentar Laudo Analítico de Controle de Qualidade da matéria-prima expedido pelo fabricante no qual conste, obrigatoriamente, a origem do material de partida (vegetal) e o método de obtenção.</p> <p align="center"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>10- Cor: Branco.  - Solubilidade: Insolúvel em água, álcool etílico e éter etílico.  . Perda por secagem: Máximo 6,0%.  11- Densidade aparente: Informativo.  12- Densidade batida: Informativo.  13-Descrição: Pó muito fino, leve e gorduroso ao tato.  14- Área superficial específica: 1,0m<sup>2</sup>/g a 4,0m<sup>2</sup>/g.  <i>Especificação desenvolvimento local.</i>  - Granulometria: Informativo.</p>
<b>Manitol</b>	<p align="center"><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1-Identificação</p>	<p align="center"><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Identificação:  Conforme padrão de Espectrofotometria</p>	<p align="center"><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Teor: 96,0% a 101,5%</p>	<p align="center"><b><u>TESTE FÍSICO-QUÍMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- Odor: Inodoro.  2-Sabor: Doce.  3- Identificação:</p>

	<p>2- Rotação específica : 137 e 145 .</p> <p>3-Cloreto - Máx 0,007 %.</p> <p>4 -Sulfato - Máx 0,01 % .</p> <p>5- O arsênio: 1 ppm .</p> <p>6- Açúcares redutores : não mais do que um ligeiro precipitado. concentração de cerca de 4,8 mg por ml de cada.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FISICOS</u></b></p> <p>7-Perda na secagem: Máx 0,3 % do seu peso .</p> <p>Ponto de fusão: 164 e169</p>	<p>Infra-Vermelho.</p> <p>2- Rotação específica à 25°C: +105° a +108,5°</p> <p>3- Cromatografia em camada fina</p> <p>4-Conductividade:máximo 20µS cm-1</p> <p>5- Açucars redutores: Ausentes (formação de um leve precipitado).</p> <p>6-Chumbo: Maximo 0,5ppm</p> <p>7-Níquel: Maximo: 1ppm</p> <p>8-Água: Maximo 1,0% em 1g.</p> <p>9- Limite microbiano: Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosas</i>, <i>Escherichia coli</i> e <i>Salmonella sp</i> em 1g.</p> <p>10-Endotoxina bacteriana</p> <p>11-Substâncias relacionadas: cromatografia liquida.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FISICOS</u></b></p> <p>12-Aspecto da Solução: solução é límpida e incolor.</p> <p>13- Ponto de fusão: 148 - 151°C</p> <p>14-Solubilidade: Solúvel em água , pouco solúvel em etanol..</p> <p>15-Característica: branco ou praticamente branco pó cristalino.</p>	<p>(na base Seca).</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FISICOS</u></b></p> <p>2-Solubilidade: Solúvel em água (1:6), pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico.</p>	<p>4- Rotação específica à 25°C: +137° a +145°.</p> <p>5- Acidez: Máximo 0,30mL de Hidróxido de Sódio 0,02N para neutralizar a solução.</p> <p>6- Cloreto: Máximo 0,20mL de ácido clorídrico 0,020N (0,007%).</p> <p>7- Sulfato: Máximo 0,20mL de ácido sulfúrico 0,020N (0,01%).</p> <p>8- Arsênio: Máximo 1,0ppm.</p> <p>9- Açucars redutores: Ausentes (formação de um leve precipitado).</p> <p>10- Teor: 96,0% a 101,5% (na base Seca).</p> <p>11- Limite microbiano: Ausência de <i>Escherichia coli</i> e <i>Salmonella sp</i></p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FISICOS</u></b></p> <p>12- Descrição: Grânulos ou pó cristalino.</p> <p>13- Cor: Branco.</p> <p>14- Solubilidade: Solúvel em água (1:6), pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico.</p> <p>15- Ponto de Fusão: 164°C a 169°C.</p> <p>16- Perda por Secagem: Máximo 0,3%.</p> <p>17- Densidade Aparente: Informativo.</p> <p>18- Densidade Batida: Informativo.</p> <p>19- Granulometria: Informativo.</p>
--	--	--	---	---

<p><b>Croscamelose Sódica</b></p>	<p style="text-align: center;"><b><u>TESTE FISICO-QUIMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1-Identificação 2-Enumeração microbiana testa 61 e testes para microorganismos especificados 62 – 3-Contagem total microbiana aeróbia: não exceda 1000 ufc por grama , o total de bolores e leveduras combinados contar não exceda 100 ufc por g, e ele atende aos requisitos dos ensaios para a ausência de <i>Escherichia coli</i> . 4-pH 791 - entre 5,0 e 7,0 .</p> <p>5-Cloreto de sódio e glicolato de sódio: A soma das percentagens de cloreto de sódio e glicolato de sódio, não é mais do que 0,5 % . 6-Metais pesados , Método II 231: 0,001 % . 7-Grau de substituição: 0,60-0,85 ( substância seca ) .</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>8-Perda por secagem : máx. de 10,0% de seu peso. 9-Resíduo na ignição : entre 14,0 % e 28,0 % , 10- Volume fixo (sedimentação) 10-30ml.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>TESTE FISICO-QUIMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1-pH: 5,0 a 7,0 2- Cloridrato de sódio e glicolato de sódio: máximo 5% 3-Substâncias solúveis em 4-água:Máximo 10% 5-Metais pesados: máximo 10% 6-Limite Microbiano: Máximo 1000UFC/g de microorganismos aeróbicos totais; Máximo 100UFC/g de fungos e leveduras; Ausência de <i>Escherichia coli</i> .</p> <p>7-Identificação 8-pH: 5,0 a 7,0 para a suspensão . Agitar 1 g com 100 ml de água livre de constantemente . 9-Contagem total microbiana aeróbia: máx. a 10 3 bactérias e fungos 102 por grama , determinado por contagem em placas . Ele está de acordo com o teste de <i>Escherichia coli</i> . 10-Grau de substituição : 0,60-0,85 ( substância seca ) .</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>11-Aspecto : pó branco ou branco-acinzentado . Solubilidade: praticamente insolúvel em acetona , em etanol anidro e , em tolueno . 12-Distribuição de tamanho de partícula 13- Volume fixo (sedimentação): 10 – 30 ml 14-Características: branco ou branco acinzentado. 15-Perda por secagem: máx. de 10,0%) 16-Cinzas sulfatadas: 14,0 a 28,0 %.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>TESTE FISICO-QUIMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- pH À 25°C: 5,0 a 7,0. 2- Cloreto de sódio + glicolato de sódio: Máximo 0,5%. 3- Metais pesados: Máximo 10ppm. 4- Grau de substituição: 0,60 a 0,85 (na base seca). 5-Conteúdo de material aquo-solúvel: Máximo 10,0%. 6-Solventes residuais (CG): Conforme ICH Q3C(R5). Informar quais são os solventes utilizados na síntese, bem como os resultados dos solventes analisados. 7-Limite Microbiano: Máximo 1000UFC/g de microorganismos aeróbicos totais; Máximo 100UFC/g de fungos e leveduras; Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>8-Descrição: Pó, livremente fluido. 9-Cor: Branco. 10-Solubilidade: Parcialmente solúvel em água; insolúvel em álcool etílico, éter etílico e outros solventes orgânicos. 11-Perda por Secagem: Máximo 10,0%. 12-Resíduo de Ignição: 14,0% a 28,0%. 13- Volume fixo: 10,0 a 30,0mL.</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>TESTE FISICO-QUIMICO E MICROBIOLÓGICO</u></b></p> <p>1- pH À 25°C: 5,0 a 7,0. 2- Cloreto de sódio + glicolato de sódio: Máximo 0,5%. 3- Metais pesados: Máximo 10ppm. 4- Grau de substituição: 0,60 a 0,85 (na base seca). 5-Conteúdo de material aquo-solúvel: Máximo 10,0%. 6-Solventes residuais (CG): Conforme ICH Q3C(R5). Informar quais são os solventes utilizados na síntese, bem como os resultados dos solventes analisados. 7-Limite Microbiano: Máximo 1000UFC/g de microorganismos aeróbicos totais; Máximo 100UFC/g de fungos e leveduras; Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>TESTES FÍSICOS</u></b></p> <p>8-Descrição: Pó, livremente fluido. 9-Cor: Branco. 10-Solubilidade: Parcialmente solúvel em água; insolúvel em álcool etílico, éter etílico e outros solventes orgânicos. 11-Perda por Secagem: Máximo 10,0%. 12-Resíduo de Ignição: 14,0% a 28,0%. 13- Volume fixo: 10,0 a 30,0mL.</p>
-----------------------------------	--	---	--	--

		17-Sedimentação de volume entre 10,0 e 30,0 mL . 18-Distribuição de tamanho de partícula. 19-Razão de Hausner .		14-Densidade Aparente: Informativo. 15- Densidade Batida: Informativo. 16-Granulometria: Informativo.
--	--	---	--	---

**Elaborada pela própria autora**

## 9. CONCLUSÃO

Sobre os compêndios não é possível observar uma compatibilidade entre os testes requeridos. Alguns dos ensaios requeridos em uma farmacopeia são diferentes daqueles preconizados em outra e não há ainda uma harmonização. Aliás, este é um dos pontos de maior discussão atualmente no âmbito do ICH (Internacional Conferência on Harmonization) e algumas monografias estão sendo avaliadas de forma tripartidas entre as farmacopeias, Americana, Europeia e Japonesa, no intuito de evitar divergências ou duplicações desnecessárias no que se refere ao controle de qualidade dos excipientes. Em muitos casos, mesmo que o teste requisitado seja o mesmo, por exemplo, umidade, tamanho de partícula, densidade e outros, o método de análise exigido por cada compêndio é diferente.

É importante que as empresa tenham os seus materiais (excipientes e ativos) caracterizados fisicamente, com especificações e métodos de modo que possam atender as necessidades dos seus produtos.

Para garantir a qualidade do produto farmacêutico, não devem ser considerados somente os resultados analíticos em conformidade com as monografias farmacopeicas. É preciso garantir que os excipientes utilizados nas formulações tenham a qualidade constante desde o desenvolvimento do produto e atendam as especificações definidas pelo cliente, visto que, conforme exposto neste trabalho, as modificações nas características físicas dos excipientes, tais como, forma cristalina e tamanho de partícula pode impactar diretamente na qualidade do produto final. Portanto, é preciso ser estabelecido um programa de qualificação do fornecedor, através de auditorias e acompanhamento de desempenho, para verificar se o fornecedor apresenta um sistema de qualidade apto a atender a todas as demandas com a mesma qualidade.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, J.R.; L. V POPOVICK, N. G.; ANSEL, H. G. ANSELS. **Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 8ª ed. p.775-776, 2007.

ANSEL, et al. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Print version ISSN. p. 1516-9332, 2007.

ANVISA. Resolução- RDC Nº. 132, de 29 de maio de 2003. Registro de medicamentos específicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> Acesso em: 12 de set. 2013.

\_\_\_\_\_. Resolução- RDC Nº. 17, de 16 de abril de 2010. Boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 abr. 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> Acesso em: 14 de set. 2013.

\_\_\_\_\_. Resolução- RDC Nº. 49, de 6 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 7 out. 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> Acesso em: 16 de jan. 2014.

ARMSTRONG, N.A.; REIER, G.E. **Pharmaceutical excipients**. Washington DC/Londres: Pharmaceutical Press/McGraw-Hill; 2001.

AULTON, J.; ALLES, M.; MIRZA, S.; KORADIA, V.; GORDON, K.C. & RANTANEN, J. Solid form screening - A review, **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v.71, p. 23-37, 2009.

AULTON, MICHAEL E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2ª ed. p.261, 2005.

AZEVEDO, G.J.G. Depois da ISO 9000, chega o SEQP. Disponível em: [http://www.ietec.com.br/ietec/techoje/techoje/administracao/2003/03/11/2003\\_03\\_11\\_0009.2xt/-template\\_interna](http://www.ietec.com.br/ietec/techoje/techoje/administracao/2003/03/11/2003_03_11_0009.2xt/-template_interna)> Acesso em: 04 abr. 2003.

BANAKAR, U.V. **Pharmaceutical dissolution testing**. New York: Marcel Dekker, 1992.

BANKER, G.S. ; PECK, G.E. ; BAILEY, G. **Tablet formulation and design**. In LIEBERMAN, H.; LACHMAN, L (Eds). **Pharmaceutical dosage forms: Tablets**. New York: Marcel Dekker, v.1, 1996.

BERMEJO, M. **Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification**. Mol. Pharm, v.1, 2004.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ªed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. P.52, 2010. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/index.htm/](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm/) Acesso em: 09 de jun. 2012.

\_\_\_\_\_. Lei n.º 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 set. 1976. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=178>. Acesso em: 16 dez. 2013.

\_\_\_\_\_. Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 jun. 1993. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8666cons.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8666cons.htm). Acesso em: 18 jan. 2014.

CHIANN, C.; GONÇALVES, J.E.; GAI, M. N.; STORPIRTIS, S. **Biofarmacêutica**, Guanabara Koogan. 1ªed., 2009.

CURY, B. S. F. Reticulação da alta amilose: processo de obtenção, caracterização e avaliação do desempenho em sistema de liberação prolongada de fármacos. 2005. 124p.(mestrado).

DABKIEWICZ, J. Qualificação de Fornecedores para a Indústria Farmacêutica. Revista Racine, São Paulo, p. 23 – 25, nov./dez. 1998.

DANISH; F.; Q.; PARROT, E.L. **Effect of concentration and size of lubricants on flow rate of granules**. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971.

DESAI, S. R.; SHAIKH, M. M.; DHARWADKAR, S. R. **Preformulation of compatibility studies of etamsylate and fluconazole drugs with lactose by DSC**. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v.71, p.651-658, 2003.

DOELKER, E. **Comparative compaction propriety of various microcrystalline cellulose types and generic products**. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1993,

DORNELAS C.B., RESENDE D.K., TAVARES M.I.B., CABRAL A.S.G.L.M. **Preparação e Avaliação Reacional de Nanocompósitos de PVP K-30 – Montmorilonita (Natural e Organicamente Modificada) por Difração de Raios X**. Polím Ciênc Tecnol., V.18, n.2, p.187-192, 2008.

DOUSA, M.; GIBALA, P.; RÁDL, S.; KLECÁN, O.; MANDELOVÁ, Z.; BRICHÁC, J.;

PEKÁREK, J. Identification, preparation and UHPLC determination of process-related impurity in zolmitriptan. **Journal pharmaceutical biomedical analysis**, v. 58, p. 1-6, 2012.

EUROPEAN PHARMACOPEIA. Directorate for the quality of medicines & healthcare of the council of Europe-EDQM. **The European Pharmacopeia**. 6<sup>a</sup> ed. Council OF Europe: Strasbourg, France, v.2, p.2869, 2007.

FERRERO, C.; MUÑOZ, N.; VELASCO, MUÑOZ-RUIZ, M.; JIMENEZ CASTELLANOS, R. **Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation**. International Journal of Pharmaceutics, 1997.

FORMARIZ, T.P.; C.H.B. Terruggi; A.A. Silva- Júnior; M.V. Scarpa & A.G. Oliveira. **Lat. Am. J. Pharm.** v.25: p.26-619, 2006.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químico em farmácia**. 2<sup>a</sup> ed, Pharmabooks:São Paulo,2011.

GOODMAN & GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1996.

IPEC-PQG. Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients. 2006. Disponível em: <http://www.pqg.org/pharma/wp-content/uploads/2010/07/PQG-IPEC-Excipients-GMP-Guide.jpg>. Acesso em: 16 dez. 2013.

KIBBE, AH. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6<sup>a</sup> ed. American Pharmaceutical Association, DC, 2009.

KOST, J.; LANGER, R. **Advanced Drug Delivery**. v.46, p. 48-125, 2001.

LERK, C. **Consolidation and compaction of lactose**. Drug development and Industrial Pharmacy, v.19, n.17 e 18, p. 2359-2398, 1983.

LILTORP K, GORM LARSEN T, WILLUMSEN B, HOLM R: Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. J Pharm Biomed Anal 2011, 55(3):424–428.

LIRA, A. M.; ARAUJO, A. A. S.; BASÍLIO, I. D. J.; SANTOS, B. L. L.; SANTANA, D. P.; MACEDO, R. O. **Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations**. Thermochemica Acta, v.457, p.1-6, 2007.

LOYD V. ALLEN JR.; NICOLAS G. POPOVICH; HOWARD C. ANSEL. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Lippincott Williams Wilkins. 9<sup>a</sup> ed. p.112, 2007.

MONAJJEMZADEH, F.; HASSANZADEH, D.; VALIZADEH, H.; SIASHI-SHADBAD, M. R.; MOJARRAD, J. S.; ROBERTSON, T. A.; ROBERTS, M. S., **Assessment of feasibility of Maillard reaction between baclofen and lactose by liquid chromatography and Tandem mass spectrometry, application to preformulation studies**, AAPS Pharmaceutical Science and Technology. v.10, n.2, p.649-659, 2009.

MORETON, R. **Tablet Excipients to the year 2001: A Look into the crystal ball**. Drug Development and Industrial Pharmacy. v.1, n.22, p11-23, 1996.

MURA, P. GRATTERI, P.; FAUCCI, M. T., **Compatibility studies of multicomponent tablet formulations DSC and experimental mixture design**, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. v. 68, 541-551, 1998.

NARANG, A. S.; RAO, V.M.; RAGHAVAN, K.S., **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice, Excipient Compatibility**. Elsevier, p.125-145, 2009.

PEREIRA, Onésimo Ázara. **Dicionário de Substâncias Farmacêuticas Comerciais**. 4<sup>a</sup> ed., p.15, Revista Ampliada. Rio de Janeiro: ABIQUIF, 2010.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, P. **Quality and functionality of excipients**. Il Farmaco, v. 54, p. 1-14, 1991.

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas vol.44 n<sup>o</sup>.3 São Paulo July/Sept. 2008

<http://pt.scribd.com/doc/132227867/Curso-Excipientes-Farmacotecnicos>.

Acesso em: 22 de fev. 2013.

SANTIN, M. R.; CAVALCANTI, O. A. **Qualificação de Fornecedores na Indústria Farmacêutica**. Infarma. Brasília, v.16, n<sup>o</sup>. 11-12, p. 45-49, 2004.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**.

New York: Appleton-Century-Crofts, 253 p., 2005.

SAUSEN, T.R. **Desenvolvimento de comprimido de clozapina obtidos pelo método de compressão direta**. Dissertação de mestrado em ciências farmacêuticas. 2007. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre: UFRGS, 2007.

SCHMITT, E. A.; PECK, K.; SUN, Y.; GEOFFROY, J. M. **Rapid, practical and predictive excipient compatibility screening using isothermal microcalorimetry**, Thermochemica Acta, v.380, p.175-183, 2001.

SHANGRAW, r. **Compress Tablets by direct compression** In LIEBERMAN, H.; LACGKMAN, L.& SHWARTZ, J. (Eds) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. 2<sup>a</sup> ed., New York: Marcel Dekker Inc,1989, v.1.

SOARES, L. A. I.; PETROVICK, P.R. **Física da compressão**. Caderno de farmácia, v.15, n.2 p.65-79, 1999.

TITA, S. P. S.; PAIVA, J. M. F. de; FROLLINI, E.; Impact Strength and Other Properties of Lignocellulosic Composites: Phenolic Thermoset Matrices Reinforced with Sugarcane Bagasse Fibers. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. V. 12, nº 4, p. 228-239, 2002.

THOMAS, V. H.; NAATH, M. **Design and utilization of the drug-exipient chemical compatibility automated system**, International Journal of Pharmaceutics, v.359, p.150-157, 2008.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP 34, The United States Pharmacopeia Convention, 29<sup>a</sup> ed., Rockville, p.52, 56, 276, 304, 2010.

VILA JATO, J. **Tecnologia Farmacêutica**. Madrid: Síntesis, v.2, 2001.

VILLANOVA, J.C. O & FERREIRA, A. O. **Apostila de Excipientes e Adjuvantes Farmacotécnicos** PCCA, 2001.