



# Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas

## Influence of functional excipients on the performance of drugs in dosage forms

Recebido em 18/10/2011

Aceito em 03/04/2012

Ana Flávia de Vasconcelos Pessanha<sup>1</sup>, Larissa Araújo Rolim<sup>1</sup>, Monize Santos Peixoto<sup>1</sup>, Rosali Maria Ferreira da Silva<sup>1,2</sup>, Pedro José Rolim-Neto<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, CEP: 50740-521, Recife, PE, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal do Pará, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Pesquisa & Desenvolvimento Farmacotécnico, CEP: 66.075-110, Belém, PA, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, CEP: 50740-521, Recife, PE, Brasil

### RESUMO

É do conhecimento científico que o comportamento da forma farmacêutica é dependente de variáveis do processo produtivo empregados, mas também do desempenho dos excipientes. A escolha do excipiente adequado para determinada fórmula deve basear-se nas características dos princípios ativos contidas em formas farmacêuticas, bem como, na possibilidade de interação destas substâncias com os excipientes. Os conhecimentos na área biofarmacêutica, a introdução dos biopolímeros no mercado e a disponibilidade de tecnologias de produção e métodos analíticos sofisticados, capacitaram o profissional farmacêutico a desenvolver formas farmacêuticas cada vez mais específicas (como as de liberação modificada), com maior seletividade na liberação do princípio ativo e, conseqüentemente, com eficácia terapêutica aumentada. Deparados com princípios ativos mais complexos, formuladores estão necessitando de maior funcionalidade e performance dos excipientes farmacêuticos. Em contrapartida, ciclos mais curtos de desenvolvimento significam menos tempo para investigar novos componentes, fazendo com que farmacêuticos da área de Pesquisa & Desenvolvimento utilizem excipientes que possuem várias funções.

**Palavras-chave:** Excipientes, Funcionalidade, Sistemas de vetorização

### ABSTRACT

It is known through the scientific knowledge that the dosage form behavior depends on the pharmaceutical form selection and its manufacture process, drug quality, interaction of the drug with excipients, beyond its influence on drug release performance. On a pharmaceutical product development, the excipients selection must be based on the drug characteristics, as well as its solubility, release profile, stability and compatibility, organoleptic properties, beyond rheological properties. The biopharmaceutical knowledge, the biopolymers introduction on market and the availability of different manufacture technologies, beyond sophisticated analytical methods, have increasingly enabled the capacity to develop specific pharmaceutical forms, such as the modified release form, which release the drug with high selectivity, increasing the therapeutic efficacy. Faced with more complex drugs available on market, researchers are requiring greater functionality and performance of pharmaceutical excipients. In contrast, shorter development cycles, mean less time to investigate new components, so the pharmaceutical R&D tend to use multifunctional excipients.

**Keywords:** Excipients, Functionality, Vectorization systems

### INTRODUÇÃO

O termo excipiente designa agentes, diferente do fármaco ou pró-fármaco que tem sua segurança avaliada e funções específicas que possibilitam a obtenção de formas

farmacêuticas estáveis, atraentes, eficazes e seguras. Os excipientes possuem intenções variadas, tais como, auxiliar na preparação, fornecer estabilidade física,

\* **Contato:** Pedro José Rolim-Neto, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, CEP: 50740-521, Recife, PE, Brasil

química e microbiológica ao produto, melhorar a disponibilidade do princípio ativo no organismo, garantir a aceitabilidade do paciente e manter a efetividade do produto durante a estocagem e uso (Villanova & Sá, 2009; Ferreira & Villanova, 2006).

O tradicional conceito de excipiente vem sofrendo grande evolução. Sabe-se atualmente que o comportamento da forma farmacêutica é dependente de variáveis do processo produtivo, da interação entre os excipientes, e do impacto dos mesmos sobre o princípio ativo e a forma farmacêutica. Excipientes, anteriormente vistos como simples substâncias facilitadoras da administração e estabilizadoras da preparação, são considerados, hoje, constituintes essenciais que garantem o desempenho, a segurança do medicamento e a obtenção do efeito terapêutico, devendo ser, portanto, objetos de importantes considerações durante a fase de pré-formulação (Villanova & Sá, 2009).

Muitos problemas com excipientes podem ser prevenidos com o conhecimento adequado da formulação (Golightly *et al.*, 1988). Os conhecimentos na área biofarmacêutica, a introdução dos biopolímeros no mercado e a disponibilidade de tecnologias de produção e métodos analíticos sofisticados, capacitaram o profissional farmacêutico a desenvolver formas farmacêuticas cada vez mais específicas (como as de liberação modificada), com maior seletividade na liberação do princípio ativo e, conseqüentemente, com eficácia terapêutica aumentada.

Ao passo que a indústria se tornou mais interessada na produção rápida e de baixo custo, utilizando novos processos como compressão direta, encapsulamento automático e revestimento com polímeros para comprimidos e cápsulas, excipientes funcionais foram requeridos para que esses progressos se tornassem possíveis. Palavras como, dissolução, desintegração e biodisponibilidade começaram a ganhar proeminência e significados relevantes.

A segurança dos excipientes para utilização em medicamentos está relacionada com as interações físicas e químicas e toxicidade dos mesmos.

Apesar de possuir baixa reatividade, os excipientes podem iniciar, propagar ou participar de interações físicas ou reações químicas que podem levar à desestabilização da forma farmacêutica ou degradação do fármaco. Essas podem acontecer entre os excipientes e o fármaco, ou entre os demais excipientes da formulação, causando redução da qualidade e perda da eficácia do medicamento (Villanova & Sá, 2009). Pode ser destacada a presença de grupos funcionais alcoólicos, grupos terpênicos em flavorizantes, corantes contendo iodo, espécies complexantes (e.g. EDTA) ou substâncias redutoras (e.g. lactose) como possíveis desencadeadores de reações. Inúmeros excipientes possuem centros quirais (e.g. amido e celulose) que podem interagir com fármacos racêmicos. A presença de grupos funcionais nos excipientes, como carboxilas, sulfitos, aminas, álcoois, ésteres e fenóis são sítios comuns para indução de oxidação por transferência de elétrons. A presença de peróxidos em excipientes é uma das principais fontes de oxidação em formulações farmacêuticas (Waterman *et al.*, 2002) e pode ser significantes em excipientes como a hidroxipropilcelulose, polissorbatos,

polietilenoglicóis, polivinilpirrolidona e nos polímeros em geral (Ferreramira & Villanova, 2006; Whasyllaschuk *et al.*, 2007).

Os excipientes utilizados na preparação de medicamentos são adicionados tanto em baixas concentrações (e.g. agentes estabilizantes) quanto em elevadas concentrações (e.g. agentes diluentes). Contudo, toxicidade direta, imunotoxicidade, alergia (hiperssensibilidade imediata, hiperssensibilidade tardia) ou reações metabólicas indesejadas podem ocorrer mesmo na presença de pequenas concentrações (Crowley, 1999).

Napke (2004) aponta os excipientes farmacêuticos como sendo os responsáveis por inúmeras reações adversas ligadas a medicamentos, enquanto que, na prática clínica, comumente as reações adversas a medicamentos são atribuídas, de forma equivocada, unicamente ao princípio ativo do medicamento.

De acordo com Da Silva *et al.*, 2003, os autores Yang em 1985, Buck e Kumar *et al.*, em 1996 descrevem a relação existente entre excipientes e reações adversas e identificam alguns excipientes de risco, dentre eles: álcool benzílico, lactose, amarelo de tartarazina, sulfitos, sorbitol, cloreto de benzalcônio, benzoato de sódio, metilparabeno e propilparabeno. Ainda de acordo com Da Silva, as reações adversas aos excipientes dos medicamentos constituem um grave problema de saúde, visto que 10 a 20% das internações hospitalares são decorrentes de reações adversas a medicamentos, sem excluir ação maléfica dos excipientes.

Em relação à produção, cuidados especiais devem ser tomados na verificação da presença de impurezas originárias da purificação ou na síntese de excipientes. Fatalidades associadas à presença de dietilenoglicol (DEG) na glicerina foram relatadas no passado. Em 1937, nos Estados Unidos, mais de 100 pessoas morreram após ingestão de xarope de sufamilamida contendo DEG. Em 1966, crianças haitianas morreram após consumirem xarope de paracetamol contaminado com DEG. Na Índia, em 1988, xaropes contaminados com DEG causaram a morte de muitas crianças. Mesmo após o relato de inúmeras fatalidades decorrentes da presença deste solvente em preparações farmacêuticas, no ano de 2007, produtos farmacêuticos de origem chinesa, contaminados por DEG e monoetilenoglicol, foram recolhidos do mercado mundial (Pifferi & Restani, 2003).

As fases de acondicionamento, distribuição e armazenagem também merecem atenção, uma vez que o produto estará sujeito a inúmeras variações nas condições ambientais e de transporte. Contaminação cruzada também pode ocorrer (Pifferi & Restani, 2003).

De acordo com Ferreira & Villanova (2006), a qualidade dos medicamentos depende não só dos princípios ativos e dos processos empregados, mas também do desempenho dos excipientes. A escolha do excipiente adequado para determinada formulação, deve se basear nas características dos princípios ativos contidas nas formas farmacêuticas, bem como, na possibilidade de interação destas substâncias com os excipientes (Figura 1).

Os excipientes exercem influência na biodisponibilidade dos fármacos incorporados em formas farmacêuticas orais sólidas. O tipo e a natureza dos excipientes utilizados na

preparação de sólidos orais são dois dos fatores que determinam a velocidade e a extensão na qual o fármaco vai ser absorvido, uma vez que limitam a liberação e consequentemente dissolução do princípio ativo (Villanova & Sá, 2009).

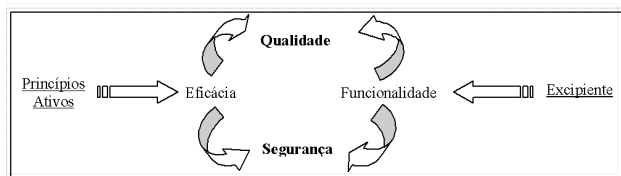


Figura 1. Principais requerimentos para um excipiente.  
Fonte: Piferri & Restani, 2003

Alterações no processo produtivo, por exemplo, uma mudança em uma mistura de excipientes, pode resultar numa diferente biodisponibilidade do princípio ativo e atingir níveis tóxicos (Golightly *et al.*, 1998).

Alguns fatores puderam contribuir para a evolução no conceito e na regulamentação dos excipientes, dentre eles a instituição de conselhos internacionais na Europa e Estados Unidos, criação de seções específicas para excipientes em farmacopéias, inclusão de monografias na *National Formulary* (NF), divisão especial de monografias na *The United States Pharmacopeia* (USP) e elaboração do *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Outros fatores, não menos importantes, são considerados econômicos e tecnológicos como, por exemplo, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, automação, o surgimento de princípios ativos inovadores e questões ambientais (Villanova & Sá, 2009).

Atualmente, há um grande interesse na “harmonização” internacional dos padrões aplicados aos excipientes. Isso se deve ao fato da indústria farmacêutica ser multifuncional, visto que as grandes companhias estão instaladas em vários países e seus produtos são vendidos em todo o mundo e, em geral, a aprovação desses produtos precisa ser feita em cada um dos países (Ansel *et al.*, 2000)

## MERCADO GLOBAL DE EXCIPIENTES

Os excipientes, frequentemente procurados por indústrias farmacêuticas, estão sendo beneficiados a partir da idéia do potencial dos excipientes funcionais em reduzir custos no desenvolvimento do medicamento. Como resultado, a indústria de excipientes na Europa está crescendo a uma taxa de 5% ao ano (In-Pharma Technologist, 2005).

Uma das principais causas para o crescimento é que a indústria farmacêutica está sentindo o efeito da expiração das patentes, o aumento na competição de genéricos e o fracasso na ação de alguns medicamentos. Com o aumento do investimento em pesquisa e desenvolvimento e margens de lucros estreitas, as indústrias estão reduzindo custos no desenvolvimento de produtos sem comprometer a qualidade dos medicamentos. Neste cenário, os excipientes e aplicações estratégicas oferecem oportunidade para adicionar funcionalidade aos produtos a baixo custo (Frost & Sullivan, 2005). A forma inovadora de aumentar a funcionalidade e o desempenho consiste no desenvolvimento de novas misturas e melhora da qualida-

de em excipientes já existentes (Arnum, 2008).

Segundo boletim da British Broadcasting Corporation (BBC), o mercado mundial de excipientes se divide em três segmentos importantes: produtos químicos orgânicos, produtos químicos inorgânicos e água. Pela relevância serão abordados aspectos mercadológicos apenas dos dois primeiros itens (Arnum, 2008).

Na classe dos produtos químicos orgânicos, os carboidratos foram os excipientes orgânicos mais vendidos, seguido pelos produtos petroquímicos, os oleoquímicos e as proteínas. Segundo dados de 2006, os carboidratos responderam por 39% do mercado global de excipientes; os petroquímicos por 30,3% e os oleoquímicos por 28,3%. As proteínas representam uma pequena porcentagem de apenas 2,2%. No segmento de carboidratos, os produtos celulósicos lideram as vendas, estes podem ser empregados em formulações líquidas e semi-sólidas como agentes espessantes e suspensores e em formulações sólidas como diluentes, aglutinantes, desagregantes, formadores de filmes para revestimento ou como formadores de matrizes. Os compostos de ftalato de celulose micronizada e de hidroxipropil celulose convertidos em géis e usados em sistemas de administração na mucosa são os celulósicos que mais cresceram. (Arnum, 2008).

Os glicóis e as povidonas lideram o grupo de excipientes derivados de produtos petroquímicos. Os glicóis são empregados como bases para pomadas, base para supositórios ou óvulos, plastificantes no processo de revestimento de comprimidos, solventes, surfactantes, e também como lubrificantes de cápsulas e comprimidos, já as povidonas são empregadas na formulação de comprimidos, como agregante (e.g. polivinilpirrolidona) e como superdesintegrante (e.g. crospovidona). No caso dos oleoquímicos, a demanda se dirige para os produtos tópicos e seu crescimento é relativamente estável. Os produtos químicos inorgânicos utilizados como excipientes farmacêuticos são os sais de cálcio, as halitas, os óxidos metálicos e os silicatos. Os sais de cálcio se situam no primeiro lugar com 73,2% das vendas de produtos químicos inorgânicos do mercado global de excipientes (Arnum, 2008). Os sais de cálcio são utilizados com diluente, absorvente e lubrificantes de cápsulas e comprimidos.

O cloreto de sódio e os óxidos metálicos respondem por 8,5% do mercado global de excipientes inorgânicos. A demanda de cloreto de sódio como agente osmótico para injeções tem feito com que a taxa composta de crescimento anual seja maior que a dos outros excipientes inorgânicos. O extenso uso de dióxido de titânio como pigmento é responsável pelo crescimento das vendas dos óxidos metálicos. Os silicatos, utilizados como agente suspensor e lubrificante, respondem por 4,8% do mercado mundial de excipientes inorgânicos (Arnum, 2008).

Os excipientes possuem diversas funções em uma formulação farmacêutica. A Tabela 1 apresenta valores e volume de vendas sobre o mercado global de excipientes segundo a função do adjuvante no medicamento (Arnum, 2008).

Segundo dados da Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI),

em 2010, a importação de insumos farmacêuticos no Brasil registrou alta de mais de 14,8% em relação a 2009. Já as exportações de insumos farmacêuticos tiveram um aumento de mais de 35% sobre 2009 (ABIQUIFI, 2010).

O esforço exportador das empresas brasileiras deve ser reconhecido, mas o Brasil está longe de reverter a situação de dependência das importações de medicamentos, farmoquímicos e adjuvantes, que em 2010 registraram US\$ 6.339 bilhões, correspondendo a um aumento de vinte e cinco por cento em relação a 2009 (ABIQUIFI, 2010).

Em torno de 50% das importações brasileiras de adjuvantes farmacotécnicos são provenientes de somente três países: Alemanha, China e Estados Unidos da América (EUA), com participações praticamente iguais. Embora China e Índia embarquem grande quantidade de produtos para o Brasil, por serem produtos de menor valor agregado a participação destes dois países juntos não chega a 25% das importações brasileiras. Os EUA, principal destino dos farmoquímicos e adjuvantes farmacotécnicos produzidos no Brasil, responde por 16% desse mercado, aparecendo a Argentina como segundo maior parceiro comercial brasileiro, destino de 11% das nossas exportações. Enquanto os países europeus aqui listados registram 18% de participação nesse mercado. Cinquenta e dois por cento de nossas exportações destinam-se a países não listados aqui, incluindo outros países da Europa, Ásia, África, Oceania e, principalmente, da América Latina (ABIQUIFI, 2010).

Tabela 1. Mercado global por tipo funcional de excipiente

Tipo Funcional	%	Milhões em US\$
Diluentes	28.8	1023
Emolientes	19.7	696
Veículos	18.1	642
Materiais para revestimento	11.8	417
Desintegrantes	7.5	266
Flavorizantes	3.4	120
Corantes	0.9	32
Agentes osmóticos	0.9	31
Outros	8.9	314
Totais	100	3541

Fonte: Adaptado de Crescimento do mercado de excipientes. Pharmaceutical Technology, 2008.

## O SIGNIFICADO DE FUNCIONALIDADE DOS EXCIPIENTES

Excipientes multifuncionais são adjuvantes farmacotécnicos que possuem as seguintes características:

- Unem duas ou mais funções em um único componente, tais como lubrificantes, antiaderente, agregante e desintegrante;

- Possuem elevada performance e transferem essa característica para a formulação final permitindo transposição de escala industrial e aumento da concentração de princípios ativos, mesmo em pequenas dosagens;

- Não requerem processamento complexo e podem ser utilizado em múltiplas tecnologias como granulação por via úmida, granulação por via seca ou granulação por fusão;

- Permitem redução da quantidade de excipientes utilizados, simplificando a forma farmacêutica final e o processo produtivo (Rios, 2006).

As monografias da USP e da Farmacopéia Européia possuem testes sobre características físicas associadas à funcionalidade complementares às análises de pureza química, por exemplo viscosidade aparente, grau de substituição de materiais poliméricos e tamanho de partícula que não representam diretamente risco para a saúde e são extremamente importantes para o desempenho do produto final. Mas, a tentativa de testar fisicamente os excipientes só é capaz de determinar a funcionalidade indiretamente. Por exemplo, um teste que determina a densidade das partículas e seu tamanho pode fornecer algumas informações sobre o fluxo, porém não poderá fornecer informações sobre as propriedades agregadas ao processo de produção da forma farmacêutica, principalmente, quando misturados a outros componentes na formulação, uma vez que a mistura e sua concentração podem, no caso dos excipientes, configurar uma mudança de função (Rios, 2006).

Os testes descritos nas monografias farmacopeicas de caracterização necessitam ir além daqueles para identificação e pureza, esses precisam ser estendidos a testes de funcionalidade tecnológica do material, já que por funcionalidade entende-se que o excipiente possui propriedades físicas, biofarmacêuticas e mecânicas adequadas. Realizar esses testes é complicado pelo fato dos excipientes nem sempre serem compostos por apenas uma entidade química, mas uma mistura, que pode conter polímeros e materiais sintéticos, semi-sintéticos ou naturais, designada para múltiplos usos, como por exemplo, indústrias alimentícias, cosméticas ou farmacêuticas (Pifferi *et al*, 1999). Vale ainda salientar que, como especifica Maribel Rios (2006), o atual conceito de funcionalidade engloba, não só as propriedades intrínsecas dos excipientes, mas também, os detalhes da aplicação, formulação e a produção do medicamento.

É válido ainda salientar, que para Armstrong (1997), há, sem dúvida, uma necessidade de se caracterizar excipientes da forma mais completa possível, para assegurar uniformidade de qualidade de conteúdo. Contudo, a idéia de conceber os testes para caracterizar a funcionalidade dos excipientes deve ser tratada com cuidado uma vez que a funcionalidade desses nem sempre está relacionada com as especificações físicas contidas nos compêndios.

## A EVOLUÇÃO DOS EXCIPIENTES

Deparados com princípios ativos mais complexos, formuladores estão necessitando de maior funcionalidade e performance dos excipientes farmacêuticos. Em contrapar-

tida, ciclos mais curtos de desenvolvimento significam menos tempo para desenvolver novos medicamentos, fazendo que farmacêuticos da área de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) utilizem excipientes que possuem várias funções (COLORCON, 2010).

Apesar desse crescente interesse das companhias farmacêuticas em excipientes funcionais, os fabricantes opinam que será difícil lançar novos produtos no mercado. Pois exige muito tempo para introduzir novos materiais como excipientes, e a maioria dos fabricantes não pretende destinar fundos para lançar novos produtos ao mercado porque consideram que os benefícios não justificam o investimento (Arnum, 2008).

Desde 2003 já tinha sido sugerido que excipientes farmacêuticos deveriam ser avaliados da mesma forma que os aditivos alimentares (i.e., por Comitês Internacionais de Toxicologia da Organização Mundial de Saúde). Hoje para aprovação de um novo excipiente é necessário fazer testes de genotoxicidade, citotoxicidade, para determinar a extensão do metabolismo e detectar possíveis metabólitos reativos, testes de permeação de membrana sendo ainda necessário desenvolver um modelo de relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR) (De Merilis, 2009).

O custo dos estudos toxicológicos que precisam ser realizados para aprovação de excipientes torna o processo inviável para a maioria das empresas. Além de que o retorno do investimento é incerto, pois é preciso resultados positivos para obter aprovação (Arnum, 2008).

Apesar da introdução de novos excipientes ser um processo lento e custoso, há inovação nesse segmento. Os produtores utilizam uma estratégia de desenvolvimento de misturas de excipientes para atingir a funcionalidade múltipla, ou novas propriedades nos produtos existentes que permitam melhorar o desempenho em aplicações específicas (Arnum, 2008).

A manipulação física e farmacotécnica dos sólidos, modernamente conhecida como engenharia das partículas, torna possível a modulação das propriedades fundamentais do estado sólido dos excipientes, como morfologia, tamanho da partícula, superfície específica, porosidade e densidade direcionando, desta forma, a funcionalidade dos materiais farmacêuticos. Este processamento tecnológico proporciona melhorias funcionais apenas limitadas quando realizadas em um único excipiente, no entanto, a engenharia das partículas aplicada a dois ou mais componentes permite ampliar o “leque” de possibilidades destes excipientes, denominados co-processados, minimizando suas deficiências e potencializando suas qualidades (Sá-Barreto & Cunha-Filho, 2009).

Estes materiais são elaborados a partir da combinação de dois ou mais excipientes através de um processamento farmacotécnico, originando um produto com propriedades funcionais diferenciadas sem provocar, contudo, modificações químicas nas suas estruturas originais. O desenvolvimento de excipientes co-processados responde à recente tendência da fabricação de comprimidos por compressão direta devido às suas vantagens materiais e econômicas. Atualmente, existem disponíveis no mercado inúmeras variedades de diluentes co-processados, como Cellactose<sup>®</sup> (mistura de  $\alpha$ -lactose monohidratada com celulose em pó), Starlac<sup>®</sup> (por lactose e amido de milho),

Ludipress<sup>®</sup> (partículas esféricas de lactose revestidas com o aglutinante polivinilpirrolidona e o desintegrante crospovidona), MicroceLac<sup>®</sup> (lactose monohidratada e celulose microcristalina) e ProsoLv<sup>®</sup> (celulose microcristalina combinada com dióxido de silício coloidal), capazes de melhorar as propriedades mecânicas dos princípios ativos viabilizando a compressão direta de fármacos que até então não atendiam aos estreitos requisitos deste processo (Sá-Barreto & Cunha-Filho, 2009).

Nos últimos anos, os estudos de liberação dos princípios ativos, bem como o doseamento de formas farmacêuticas tem sido objeto de intensos e lucrativos desenvolvimentos científicos (Costa & Lobo, 2001). Os sistemas de liberação de fármacos são parte integrante da investigação farmacêutica. A maioria dos sistemas de liberação oral de fármacos é baseada em matrizes poliméricas. Estas representam sistemas de liberação em que os vários mecanismos podem ser adaptados ao programa de liberação. O sucesso deste sistema de liberação está relacionado com a tecnologia de fabricação e com as características físicas e físico-químicas do polímero responsável pelo mecanismo de liberação. Os agentes poliméricos que compõem os comprimidos matriciais de liberação são divididos em grupos, e têm como exemplos, a metilcelulose, etilcelulose, dentre outros obtidos por derivação de compostos já usados na indústria com outras funções como a celulose que é amplamente usada como diluente ou desagregante (Lopes *et al.*, 2005).

Outro exemplo de desenvolvimento de excipientes está nos derivados de cereais. O amido, polissacarídeo que tem em sua composição amilose ou amilopectina já tem sua formulação alterada com o objetivo de melhor a compressibilidade e o escoamento do pó, uma vez que a amilose é caracterizada como amorfo e a amilopectina a parte cristalina da estrutura. De acordo com Pifferi e colaboradores (1999), as propriedades desse excipiente foram melhoradas pelos fabricantes por meio de modificações físicas e químicas do produto natural por meio de pré-gelatinizações (total e parcial) e reticulação. Podem ser encontrados no mercado o Starch<sup>®</sup> 1500 (amido parcialmente pré-gelatinizado - 20%), Lycatab<sup>®</sup> PGS (completamente pré-gelatinizado) e Pregeflo-CH<sup>®</sup> (alta porcentagem de amilopectina). Todos estes também podem ser empregados para preparo de comprimidos por compressão direta (In-Pharma Technologist, 2005; Pifferi, 1999).

Além do amido, está se buscando novos excipientes para comprimidos em proteínas do milho. As proteínas *zein*, biopolímeros naturais, ingredientes alimentícios já reconhecidos como seguros apresentam perfil potências como sistema de liberação de princípios ativos. De acordo com um trabalho publicado, essas proteínas de armazenamento, podem ser usadas com sucesso como uma matriz monolítica de comprimidos de liberação controlada (Georget, 2008).

Os desintegrantes são utilizados para acelerar a dissolução ou desintegração dos comprimidos em água ou nos líquidos do organismo, pois para que se verifique adequada atividade terapêutica é necessário que os comprimidos se desagreguem rapidamente para se permitir

a ação desejada. Assim os comprimidos devem apresentar um tempo limite para que se realize a sua total desintegração, tempo esse que pode variar em função dos princípios ativos ou com a velocidade de absorção que se pretende (Viçosa, 2003).

Os desintegrantes mais populares são o amido de milho e seus derivados tais como o amido pré-gelatinizado e o amido glicolato de sódio, porém um novo grupo chamado super-desintegrantes tem se revelado de grande importância. O nome veio do fato de se utilizar baixas concentrações nas formulações para se ter uma adequada desintegração. São exemplos: croscarmelose sódica e a crospovidona (Viçosa, 2003).

O desenvolvimento dos super-desintegrantes provocou uma nova avaliação da teoria do mecanismo de desintegração. Apesar da croscarmelose ser o agente desintegrante mais eficiente, é postulado que a taxa, força e extensão de intumescimento tenha um papel importante na *performance* do mesmo. Já a crospovidona apresenta o mecanismo da capilaridade (Viçosa, 2003).

Segundo Gil *et al.*, (2007) pôde-se observar novas descobertas de excipientes já utilizados na indústria farmacêutica, também advindos de origem vegetal, que demonstraram melhoramento relacionado com sua funcionalidade. Sintetizada a partir da sacarose por dextranases, glucanases e glicosiltransferases, uma nova série de dextrans demonstrou capacidade para sua utilização em formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada.

A ocorrência de problemas com a administração sistêmica, como a biodisponibilidade, a distribuição, a reduzida seletividade, a necessidade de altas doses para obtenção de níveis adequados do fármaco em locais específicos, a toxicidade e os efeitos colaterais, são outros fatores inerentes à tecnologia farmacêutica, que têm levado ao desenvolvimento de sistemas capazes de direcionar o fármaco para sítios específicos do organismo. Dentre os sistemas, é cabível citar os complexos de inclusão com ciclodextrinas e nanopartículas como um dos que são mais estudados na atualidade (Aulton, 2005).

A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidrofílicos para o exterior conferem às ciclodextrinas (CDs) propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas. Segundo Szejtli (2005), as associações com CDs já foram estudadas com 515 princípios ativos, melhorando sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança. As ciclodextrinas podem ser naturais ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodextrinas) e sintéticas (hidróxi-propil- $\beta$ -ciclodextrina, hidróxi-propil- $\alpha$ -ciclodextrina, sulfo-butil-éter-ciclodextrina). Mais de 30 medicamentos comercializados no mercado mundial contam com a presença deste excipiente em suas fórmulas (Cunha-Filho & Sá-Barreto, 2007).

A encapsulação molecular de fármacos pelas CDs apresenta-se muito vantajosa sob o ponto de vista tecnológico e biológico na medida em que modifica as propriedades físicas, químicas e biofarmacêuticas dos fármacos. Os complexos de inclusão podem ser utilizados na preparação de formas farmacêuticas sólidas, líquidas e

semi-sólidas, com aplicação nas vias de administração oral, parentérica, pulmonar, nasal, sublingual, retal, ocular e dérmica (Veiga *et al.*, 2006).

O desenvolvimento de sistemas parenterais avançados nos últimos anos, tais como nanoemulsões, nanosuspensões e micelas poliméricas possibilitaram a utilização parenteral de vários princípios ativos de baixa solubilidade. Vários dos princípios ativos existentes e novas entidades químicas não são solúveis em triglicérides óleos, lipídios e surfactantes convencionais, pois emulsões com triglicérides, lipossomas e soluções micelares tradicionalmente utilizados incorporam um pequeno número de excipientes aprovados para utilização parenteral e tem limitações em termos de solubilização, vetorização e controle na liberação dos princípios ativos. Com o incremento dessas características há melhora na eficácia e na farmacocinética, bem como melhoram a fabricação e o prazo de validade (Constatinides *et al.*, 2008).

As nanopartículas poliméricas são outro tipo de sistema que tem sido desenvolvido visando inúmeras aplicações terapêuticas, sendo planejados, principalmente, para administração parenteral, oral ou oftálmica. Uma das áreas mais promissoras na utilização das nanopartículas é a vetorização de fármacos anticancerígenos e de antibióticos, principalmente através de administração parenteral, almejando uma distribuição mais seletiva dos mesmos e, assim, um aumento do índice terapêutico (Schaffazick *et al.*, 2003).

As nanopartículas são sistemas coloidais poliméricos com tamanho entre 10 e 1000 nm, nos quais o fármaco pode estar encapsulado ou disperso. A escolha do método de preparo depende da estrutura, composição e propriedades fisiológicas das nanopartículas (Rieux *et al.*, 2006), assim como as propriedades do polímero a ser utilizado e da solubilidade do fármaco a ser encapsulado (Reis *et al.*, 2006).

Os principais polímeros utilizados no preparo de nanopartículas são de origem natural ou quimicamente modificados como os derivados da albumina, colágeno, ácido hialurônico, gelatina, quitosana e alginato. Os polímeros sintéticos são representados pelas poliamidas, pelos poliaminoácidos, polialquilacrilatos, poliésteres, poli(ortoésteres), poliuretanos e poliacrilamidas, dentre os mais utilizados, temos polihidróxiethylmetacrilato, álcool polivinílico, ácido poliacrílico, polietilenovinilacetato e polietilenoglicol. (Rieux *et al.*, 2006; Villanova *et al.*, 2010). Os poliméricos biodegradáveis sintéticos, preparados a partir do polilactato, poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), poli(caprolactona) e poli(ortoésteres) têm atraído grande interesse na aplicação de sistemas de liberação controlada de fármacos (Brigger *et al.*, 2002; Villanova *et al.*, 2010).

Formulações com nanopartículas biodegradáveis desenvolvidas com poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) / poli(ácido láctico) mostraram atividade semelhante às formulações originais de paclitaxel, com a vantagem de uma administração mais rápida do fármaco devido a propriedades dos polímeros utilizados (Wang, 1996; Si-Sheng & Guofeng, 2001).

Conjugados de dextrana e doxorubicina encapsulados em nanopartículas de quitosana de 100 nm de diâmetro

apresentaram uma diminuição no volume do tumor após quatro administrações semanais, em contrapartida da não do tumor quando os ratos foram tratados com doxorubicina isoladamente, demonstrando a influência na vetorização do fármaco pelo excipiente (Miltra *et al.*, 2001).

### INFLUÊNCIA DOS ADJUVANTES NOS NOVOS SISTEMAS DE VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

Como pôde ser observado, houve uma crescente preocupação no desenvolvimento de novos excipientes que adequassem às características necessárias para o desenvolvimento de novas formulações. Essa preocupação advém do aumento na descoberta de novos princípios ativos com diferentes estabilidades e propriedades físico-químicas, logo se vê o aumento na procura por excipientes capazes de alcançar o conjunto de funcionalidade desejado na formulação e forma farmacêutica obtida (Nachegari & Bansal, 2004).

Há várias décadas, a principal via de administração de fármacos é a oral. Os avanços das formas orais de liberação controlada são atribuídos ao desenvolvimento de novos polímeros biocompatíveis e máquinas que permitem a preparação dessas novas formas farmacêuticas em escala industrial (Oliveira & Lima, 2006).

As formas farmacêuticas de liberação controlada têm apresentado grande vantagem terapêutica na medicina. Ao prescreverem medicamentos destas formas farmacêuticas, os médicos obtêm melhores resultados uma vez que a frequência da administração do medicamento é reduzida, a adesão à terapia aumenta, tornando-se a administração do fármaco mais adequada. Outra vantagem, menos evidente, mas que está implícita na concepção desta forma farmacêutica, é que a quantidade total de fármaco administrado ao paciente pode ser reduzida, logo a biodisponibilidade é maior para uma dose mínima. A margem de segurança de fármacos bastante potentes pode ser aumentada e a incidência de efeitos adversos, locais e sistêmicos pode ser reduzida em pacientes mais sensíveis, por exemplo (Lachman *et al.*, 2001).

Um sistema polimérico de liberação de fármaco por via oral pode ser planejado e desenvolvido por vários métodos de processamento. Devido às suas diversas aplicações e funcionalidades, especialmente em terapias de liberação controlada do fármaco, os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados para a obtenção das mesmas. Dependendo do mecanismo de liberação, o pH do polímero também pode ser uma importante propriedade. Quando o fármaco deve ser liberado em um pH específico (ou seja, no trato gastrointestinal ou no cólon), polímeros não iônicos não podem ser usados porque eles são pH-independentes. Para alguns comprimidos revestidos, o pH é neutro para evitar a interação entre o polímero e o fármaco. Em outras aplicações, a liberação mais uniforme do fármaco por todo trato gastrointestinal, que apresenta valores de pH diferentes dependendo da localização, é favorecida. Avanços futuros na ciência dos polímeros deverão ser baseados em modificações de suas propriedades químicas e físicas, além de novas combinações de co-polímeros com objetivos e componentes capazes de liberar uma ampla variedade de

agentes bioativos de forma programada e controlada, visando maior eficácia, segurança e adesão à terapia (Das & Das, 2003).

A utilização de sistemas transdérmicos vem oferecendo aos pacientes não só mais comodidade no tratamento, como aos pesquisadores ferramentas para o desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes. Dentre as inúmeras vantagens da aplicação desta como forma farmacêutica de escolha para patologias, destacam-se estudos com terapias hormonais e combate ao tabagismo (National Cancer Institute, 2008; Issa *et al.*, 2008).

A maior limitação encontrada neste tipo de administração é o estrato córneo, visto que este é uma barreira impermeável à maioria dos princípios ativos. Várias estratégias são utilizadas para ampliar a administração de fármacos através da pele, dentre elas: promotores de permeabilidade, lipossomas, entre outras (Oliveira, 2008).

O sistema Patch non Patch® é um tipo de adesivo transdérmico no qual os principais constituintes são: agente filmógeno, como o álcool polivinílico que constitui o polímero de suporte do sistema, um agente adesivo que permite a aplicação e administração do sistema na pele (metacrilato, PVP K90) e um agente plastificante, são exemplos a glicerina, propilenoglicol e PEG 400. Ainda pode ser incorporado um promotor de permeabilidade, como o monoetiléter etilenoglicol que atua através da alteração dos parâmetros da solubilidade da pele em relação ao fármaco, aumentando assim sua permeação (Oliveira, 2008).

O câncer é considerado um problema de saúde pública, em todo o mundo. No Brasil, o número de casos de tumores diagnosticados aumenta, a cada ano, e, nos Estados Unidos, surgem aproximadamente 1 milhão de novos casos por ano. Atualmente, são conhecidos mais de cem tipos de cânceres, diferenciados pela etiologia, história natural e forma de tratamento (Formariz *et al.*, 2006).

Em relação ao tratamento de neoplasias, a introdução da quimioterapia aumentou significativamente os índices de cura de alguns tumores, em especial as neoplasias hematológicas, as quais não eram controladas com sucesso pelo emprego da cirurgia ou radioterapia. As metodologias utilizadas no desenvolvimento de novos fármacos anti-tumorais vêm sendo extensamente aprimoradas, assim como as tecnologias para a otimização do efeito farmacológico dos fármacos já existentes, mas que têm seu uso limitado devido aos efeitos tóxicos severos. O objetivo da indústria farmacêutica vem sendo desenvolver estratégias envolvendo a bionanotecnologia e outras tecnologias correlacionadas no sentido de aumentar a atividade terapêutica dos agentes anti-tumorais assim como de diminuir os efeitos colaterais de forma a tornar viável a utilização dos fármacos já existentes, principalmente os de administração intravenosa (Formariz *et al.*, 2006).

Na tentativa de obtenção de fármacos cada vez mais solúveis para aplicação parenteral, os pesquisadores têm utilizado a biotecnologia para o melhoramento das propriedades físico-químicas dos mesmos. Com esse intui-

to, pode-se observar inserção das microemulsões, micelas poliméricas, lipossomas, complexos de inclusão com ciclodextrinas e nanopartículas, no planejamento dos medicamentos, visando maior especificidade no tratamento e diminuição de efeitos colaterais, principalmente de crianças, uma vez que, só 15% dos princípios ativos são aprovadas para adultos com câncer, e dessas 50% podem ser utilizadas na oncologia pediátrica (Formariz *et al.*, 2006; Cunha-Filho & Sá-Barreto, 2007). O uso desses princípios ativos em crianças pode gerar efeitos agudos ou crônicos que devem ser levados em consideração durante os estágios de crescimento da infância a fase adulta (Paolucci, *et al.*, 2007).

## CONCLUSÃO

Para compreender a importância dos excipientes, deve-se considerar o crescimento industrial do mercado farmacêutico como ponto de partida para a mudança na visão global sobre os excipientes que deixaram de ser vistos como meros adjuvantes farmacotécnicos para representarem componentes indispensáveis para desenvolvimento de formas farmacêuticas cada vez mais seguras e eficazes, promovendo uma melhoria na qualidade de vida do paciente.

No passado, a atenção da indústria farmacêutica e das autoridades reguladoras era direcionado principalmente para o controle de qualidade apenas dos princípios ativos. No entanto, a rápida evolução tecnológica, econômica, científica e fatores regulamentadores alertaram que a qualidade dos excipientes, incluindo as suas características físico-químicas e sua importância na formulação e no processo de fabricação, devem ser consideradas, pois também podem interferir diretamente na biodisponibilidade do fármaco.

Mais de mil produtos são utilizados como excipientes, com as estruturas que variam a partir de moléculas simples que diferem funcionalmente a complexos poliméricos de alto peso molecular. Desses, não mais de duzentos estão descritos nas monografias farmacopéicas. Portanto, é importante que as Farmacopéias descrevam o maior número de excipientes possível, incluindo novos e antigos. A inclusão de um excipiente em uma farmacopéia facilita o registro de um medicamento e pode também contribuir, em parte, para a melhoria da qualidade do produto final. Paradoxalmente, a caracterização de um excipiente inclui alguns testes que não são exigidos para o princípio ativo. De fato, as análises químicas da pureza química e física do material não são suficientes: ensaios sobre o comportamento físico durante as etapas do processo de produção também são necessários.

Os testes farmacopêicos são indispensáveis para a melhoria do processo de fabricação, estabilidade e qualidade da forma farmacêutica em consideração, sendo o farmacêutico tecnólogo que irá decidir qual o tipo e grau do excipiente que melhor aporte ganhos na etapa de fabricação, assegurando a obtenção de produtos farmacêuticos eficazes e seguros.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao órgão Conselho Nacional de De-

envolvimento Científico e Tecnológico - CNPq pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Ansel HC. *et al.* Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: \_\_\_\_\_. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. Cap 5. p 216.
- Armstrong NA, Functionality related tests for excipients. *Int. J. Pharm.*, 155: 1-5, 1997.
- Arnum PV, Crescimento do mercado de excipientes. *Pharmaceutical Technology*, 12 (4): 62- 66, 2008.
- Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI). Forte crescimento, mesmo com crise econômica. Disponível em: <[http://www.abiquifi.org.br/mercado\\_estatisticas.html#4](http://www.abiquifi.org.br/mercado_estatisticas.html#4)> Acesso em: 18 fev. 2011.
- Aulton ME. Soluções. In: \_\_\_\_\_. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap 21, p. 317-322.
- Brigger I, Dubernet C & Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 54: 631-651, 2002.
- COLORCON. Excipient Functionality. Disponível em: <<http://www.colorcon.com/formulation/excipient-functionality>> Acesso em: 30 mar. 2010.
- Constatinides PP, Chaubal MV & Shorr R. Advances in lipid nanodispersions for parenteral drug delivery and targeting. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 60(6): 757- 767, 2008.
- Costa P & Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13 (2): 123- 133, 2001.
- Crowley PJ. Excipients as stabilizers. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2 (6): 237-243, 1999.
- Cunha-Filho MSS & Sá-Barreto LCL. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 28 (1): 1-9, 2007.
- Da Silva AVA, Fonseca SGC, Arrais PSD & Francelino EV. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* 44 (3): 307-405, 2008.
- Das NG & Das SK. Controlled-Release of Oral Dosage Forms. *Formulation, Fill & Finish*, 2: 10-16, 2003. Disponível em: <[http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/data/article\\_standard/pharmtech/232003/59302/article.pdf](http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/data/article_standard/pharmtech/232003/59302/article.pdf)> Acesso em: 11 mar. 2009.
- De Merilis C, Goldring J, Velagaleti R, Brock W & Osterber GR. Regulatory update: The IPEC Novel excipient safety evaluation procedure. *Pharmaceutical Technology*, 33(11): 1-6, 2009.
- Ferreira AO & Villanova J. Excipientes e adjuvantes far-



- macotécnicos São Paulo, 2006. Disponível em: <[http://www.acesomagistral.com.br/technosupport/documentos/curso\\_excipientes\\_farmacotecnicos\\_revisado.doc](http://www.acesomagistral.com.br/technosupport/documentos/curso_excipientes_farmacotecnicos_revisado.doc)> Acesso em: 18 ago. 2007.
- Georget DMR. A study on maize proteins as a potential new tablet excipient. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 69 (2): 718-726, 2008.
- Gil EC, Colarte AL, Ghaouj A, Durand D, Delarbre JL & Bataille B. A sugar cane native dextran as an innovative functional excipient for the development of pharmaceutical tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 68 (2): 319-29, 2007.
- Golightly LK, SMOLINSKE SS, Bennett ML, Sutherland EW & Rumack BH. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, 3 (2): 128-65. 1988.
- In-Pharma Technologist. Excipients market benefitting from pharma's woes. 07 September 2005. Disponível em: <<http://www.in-pharmatechnologist.com/Materials-Formulation/Excipients-market-benefitting-from-pharmas-woes>> Acesso em: 18 mar. 2010.
- Issa JS, Forti N, Giannini SD & Diamenti J. Intervenção sobre Tabagismo Realizada por Cardiologista em Rotina Ambulatorial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 70 (4): 271-274, 1998.
- Frost & Sullivan Research Service. Strategic Analysis of Pharmaceutical Excipients Market in Europe. 12 May 2005. Disponível em: <<http://www.frost.com/prod/servlet/report-brochure.pag?id=B533-01-00-00-00>> Acesso em: 25 mar. 2010.
- Formariz TP, Wanczinski BJ, Júnior-Silva AA, Scarpa MV & Oliveira AG. Biotecnologia de sistemas coloidais aplicável na otimização do efeito terapêutico de fármacos usados no tratamento do câncer. *Infarma*, 16 (1): 44-57, 2004.
- Lachman L, Lieberman HA & Kanig JL. Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada. In: \_\_\_\_\_. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 1. ed. Vol II. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 2001, cap 14, p. 738.
- Lopes CM, Costa P & Lobo JMS. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev. Bras. Ciên. Farm.*, 41 (2): 143- 154, 2005.
- Mitra S, Gaur U, Ghosh PC & Maitra AN. Tumor targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J. Control. Release*, 74 (1): 317-323, 2001.
- Nachaegari SK & Bansal AK. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Technology*, 1 (4): 52- 64, 2004.
- Napke E. A commitment to pharmacovigilance: 40 years on Ed Napke reflects on his life in pharmacovigilance. *Uppsala Rep*, 25 : 1-15, 2004.
- National Cancer Institute. Quitting Smoking: Why To Quit and How To Get Help. Disponível em: <[http://www.cancer.gov/cancer\\_topics/factsheet/Tobacco/cessation](http://www.cancer.gov/cancer_topics/factsheet/Tobacco/cessation)> Acesso em 10 mar. 2008.
- Oliveira RS. Desenvolvimento, formulação e avaliação de sistemas de libertação transdérmica incorporando sistemas ternários de complexação (fármaco/ ciclodextrina/ polímeros). 2008. 217-229. Dissertação. Universidade do Porto, Porto.
- Oliveira RB & Lima EM. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 3 (1): 29-35, 2006.
- Paolucci P, Jones KP, Garcinuno MCC, Catapano M, Iolascon A & Ceci A. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncolog.*, 9 (2): 176-183, 2007.
- Pifferi G, Santoro P & Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *II Farmaco*, 54 (1-2): 1-14, 1999.
- Pifferi G & Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *II Farmaco*, 58 (8): 541-550, 2003.
- Reis CP, Ribeiro AJ, Houg S, Veiga F & Neufeld RJ. Nanoparticulate delivery system for insulin: design, characterization and *in vitro/in vivo* bioactivity. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 30: 392-397, 2007.
- Rieuxa A, Fieveza BV, Garinota BV, Schneiderb YJ & Préat V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines. *A mechanistic approach Journal of Controlled Release*, 116 (1): 1-27, 2006.
- Rios M. Debating excipients functionality. *Pharmaceutical Technology*, 2, 2006. Disponível em: <<http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Special+Report/Debating-Excipient-Functionality/ArticleStandard/Article/detail/3711322>> Acesso em: 03 mar. 2010.
- Sá-Barreto LCL & Cunha-Filho MSS. Excipientes Coprocessados para compressão direta de comprimidos. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28 (2): 304-12, 2009.
- Schaffazick SR, Guterres SS, Freitas LL & Pohlmann AR. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química nova*, 26 (5): 726- 737, 2003.
- Si-Shen F & Guofeng H. Effect of emulsifiers on the controlled release of paclitaxel (Taxol) from nanospheres of biodegradable polymer. *J. Control. Release*, 71 (1): 53-69, 2001.
- Steinberg M, Blecher L & Mercill A. From inactive ingredients to pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Technology*. 2:62-64, 2001. Disponível em: <[http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/data/articles\\_tandard/pharmtech/512001/5533/article.pdf](http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/data/articles_tandard/pharmtech/512001/5533/article.pdf)> Acesso em: 12 mar. 2010.

Szejtli J. Cyclodextrin complexed generic drugs are generally not bio-equivalent with the reference products: therefore the increase in number of marketed drug/cyclodextrin formulations is so slow. *J. Incl. Phenom. Macroc. Chem.*, 52(1-2):1-11, 2005.

Veiga FJB, Pecorelli CCMF & Ribeiro SSL. Prefácio. In: \_\_\_\_\_. As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica. 1. ed. Coimbra: MinervaCoimbra, 2006. 7p.

Viçosa AL. Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta: enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 2003. 129p. Dissertação. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Villanova JCO & Sá VR. Formas sólidas. In: \_\_\_\_\_. Excipientes. Guia prático para padronização. Formas Farmacêuticas orais sólidas e líquidas. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks. 2009. cap. 2. p.6-18.

Villanova JCO & Sá VR. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Ciência e Tecnologia*, 20 (1): 52, 2010.

Wang YM, Sato H, Dachi I & Horikoshi I. Preparation and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres for targeted delivery of novel anticancer agent, *taxol*. *Chem. Pharm. Bull.*, 44 (10): 1935–1940, 1996.

Waterman KC, Adami RC, Alsante KM, Hong J, Landis MS, Lombardo F & Roberts CJ. Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 7 (1): 1-32, 2002.

Whasyllaschuk WR, Harmon PA, Wagner G, Harman AB, Templeton AC, Xu H & Reed RA. Evaluation of Hydroperoxides in Common Pharmaceutical Excipients. *J. Pharm. Sci.*, 96 (1): 106-116, 2007.