

EXCIPIENTES À BASE DE CELULOSE E LACTOSE PARA COMPRESSÃO DIRETA¹

EXCIPIENTS BASED ON CELLULOSE AND LACTOSE FOR DIRECT COMPRESSION

Aline Brondani Toller² e Cleber Alberto Schmidt³

RESUMO

A compressão direta é o processo de escolha da indústria farmacêutica para produzir comprimidos. Simplicidade, redução de custos, rapidez, maior rendimento, não exposição do fármaco ao calor e aos solventes são vantagens oferecidas na produção de sólidos orais, porém o processo requer a utilização de excipientes com características específicas de compatibilidade físico-química, compactabilidade, fluidez, lubricidade e habilidade de proporcionar misturas uniformes. A celulose microcristalina é um dos adjuvantes mais utilizados na produção de formas farmacêuticas, sua multifuncionalidade proporciona ação lubrificante, desintegrante, adsorvente, aglutinante e diluente, como a lactose, outro adjuvante clássico. Aspectos como a evolução das máquinas, processos, do mercado e da legislação; os novos ativos e as formas de liberação modificada determinaram a necessidade de excipientes diferenciados e compatíveis. Entretanto, a celulose e lactose permaneceram como substâncias de primeira escolha, porém sofreram modificações funcionais importantes. Realizou-se avaliação das características farmacotécnicas dos adjuvantes à base de celulose e lactose disponíveis, considerando suas propriedades, vantagens e desvantagens em processos de compressão direta.

Palavras-chave: compressão direta, celulose microcristalina, lactose spray-dried, comprimidos.

ABSTRACT

The direct compression is the process of choosing the pharmaceutical industry to produce pills. Simplicity, cost reduction,

¹ Trabalho Final de Graduação – TFG

² Acadêmica do Curso de Farmácia - UNIFRA

³ Orientador – UNIFRA. e-mail: cas1375@gmail.com

quickness of the pharmacologic agents to the heat and to the solvents are advantages offered to the oral solid production, although the process requires the use of excipients with specific characteristics chemical and physical compatibility, compactability, fluidity, lubricity and ability in creating uniform mixtures. The microcrystalline cellulose is one of the adjuvant elements in the production of pharmaceutical forms, its multifunctionality offers lubricant, desintegrant, absorbent, agglutinant and dilute action , such as lactose, another classical adjuvant element. Aspects like the evolution of machines, processes, market and the legislation, the new actives and the forms of modified release determine the need of different and compactable excipients. However, the cellulose and lactose remain as a first substance choice, although they suffered important functional changes. It was evaluated the pharmacotechnique of the adjuvants based on the available cellulose, considering their proprieties, advantages and disadvantages in direct compression processes.

Keywords: *direct compression, microcrystalline cellulose, lactose spray-dried, pills.*

INTRODUÇÃO

Cerca de 80% das formas farmacêuticas de dosagens produzidas atualmente são comprimidos e compõem grande parte do alto faturamento da indústria farmacêutica. As formas sólidas apresentam vantagens por possuírem dosagem mais precisa e exata, alta estabilidade, quando comparadas às soluções; fácil administração; possibilidade de mascarar as características organolépticas; são formas farmacêuticas invioláveis; têm menor custo; são mais compactas, leves, de fácil deglutição e rápida desintegração, além disso, podem apresentar características especiais de liberação do fármaco, como comprimidos gastrorresistentes ou de liberação programada. Possuem propriedades físico-químicas e microbiológicas mais estáveis do que qualquer outra forma farmacêutica (CZELSER; PERLMAN, 1990).

Existem vários tipos de comprimidos, desde os convencionais ou de liberação imediata até aqueles de liberação retardada, programada ou controlada. Assim, o comprimido é capaz de liberar o fármaco no organismo de forma reprodutível, precisa e com flexibilidade de dosagem, o que permite que seja empregado nos diversos processos terapêuticos e em diferentes pacientes. Possui também estabilidade química ao longo do tempo e menor possibilidade de alteração do fármaco. Todas essas características

são diretamente relacionadas aos processos de produção empregados e, principalmente, aos excipientes utilizados no desenvolvimento da formulação (LACHMAN et al., 2001).

A seleção de excipientes e processos adequados para a produção de formas farmacêuticas sólidas influencia diretamente as propriedades físico-químicas como dureza e friabilidade, necessárias para que o comprimido apresente resistência ao esmagamento e a choques mecânicos durante as etapas de manuseio, produção, embalagem e transporte, respectivamente, além das propriedades de desintegração e dissolução, necessárias para que o fármaco seja absorvido pelo organismo e apresente biodisponibilidade adequada (LIEBERMAN et al., 1989).

Fluxo livre e propriedades de coesão possibilitam compactação direta de fármacos sem necessidade de granulação úmida ou seca, porém, apenas algumas substâncias ativas podem ser transformadas em comprimidos sem sofrer quaisquer processamentos prévios à compressão, dessa forma, inúmeros excipientes que apresentam propriedades de fluidez e compressibilidade satisfatória têm sido sugeridos como adjuvantes do processo, pois possuem características adequadas de compressibilidade, agregação, lubrificação, desintegração, além de atuarem como agente ligante e diluente (GENNARO, 2000).

O processo de compressão direta, apesar de empregar excipientes mais caros, quando comparado aos métodos que incluem granulação, permite uma produção de comprimidos em grande escala com economia de tempo e, conseqüentemente, de custos, pois envolve, basicamente três etapas: pesagem, mistura e compressão, o que diminui as perdas em processo e possíveis erros em função de sucessivas etapas de manipulação da formulação, como é o caso da granulação via úmido. O método é também considerado mais favorável em termos de qualidade e estabilidade da forma farmacêutica final, porque não utiliza umidade nem aquecimento durante a produção. Esses fatores elegem o processo de compressão direta como método de escolha para a produção de comprimidos na indústria farmacêutica (SHANGRAW; DEMAREST, 1993).

A evolução tecnológica das máquinas de compressão e encapsuladoras para equipamentos que trabalham em grande velocidade e, portanto, com alta capacidade de produção, gerou a necessidade de excipientes compatíveis não apenas com os modernos processos e maquinários, mas também com as substâncias ativas inovadoras, como os peptídios terapêuticos e derivados biotecnológicos (MONTI; GALANTE, 1991). Além disso, o interesse em novos sistemas terapêuticos e formas de liberação modificada também se constituíram

em um fator que impulsionou o desenvolvimento de excipientes mais sofisticados, que desempenham funções específicas na formulação e no processo (SAM; FOKKENS, 1997).

Os diluentes mais utilizados são a celulose microcristalina, a lactose, o fosfato de cálcio dibásico e o amido, por ordem de preferência. Esses diluentes têm diferenças distintas em suas propriedades de partícula, como tamanho, forma e densidade, características essas que afetam o comportamento de compressão e as características físico-químicas do comprimido. Os vários tipos de celulose microcristalina têm sido largamente investigados e, atualmente, são bem entendidos (SHANGRAW; DEMAREST, 1993).

A celulose, um dos materiais mais utilizados como adjuvante farmacotécnico, é disponibilizada para a indústria farmacêutica com as mais variadas características de tamanho de partícula, graus de mistura, fluidez, densidade e outras propriedades físicas. De uma forma geral, as celulosas, com faixas de tamanho de partícula maior, apresentam melhores propriedades de fluxo, aquelas com baixo grau de fluidez e escoamento são utilizados para ativos sensíveis a processos de mistura e as celulosas, com altas densidades, melhoram as características de fluidez dos pós e, conseqüentemente, a uniformidade de peso da forma farmacêutica final (KIBBE, 2000).

A lactose é amplamente utilizada pela indústria farmacêutica como diluente na produção de comprimidos. De origem natural, pode ser modificada, física ou quimicamente, com facilidade. A primeira forma disponível para uso farmacêutico foi a alfa-lactose monoidratada, utilizada, exclusivamente, em processos de granulação via úmida devido as suas características de baixa fluidez e escoamento. O desenvolvimento da lactose seca por aspersão ou “*spray-dried*”, com características melhoradas de compactabilidade, fluxo e escoamento revolucionou a tecnologia de produção de comprimidos, pois foi um dos primeiros excipientes com aplicação específica em processos de compressão direta de formas sólidas orais de dosificação (PIFFERI et al., 1999).

O PROCESSO DE COMPRESSÃO DIRETA

O advento da compressão para produção de comprimidos data de meados de 1840. Daquela época até os dias atuais, ocorreram inúmeras modificações no processo de produção, incluindo o estabelecimento de normas regulatórias rígidas para os materiais empregados no processo, testes de estabilidade e o desenvolvimento de novas substâncias ativas,

máquinas compressoras e outros equipamentos com características funcionais específicas e de alto desempenho. Curiosamente, essa evolução afetou negativamente o processo de produção, uma vez que a quantidade dos excipientes e materiais que cumprem as especificações regulatórias e de desempenho decaiu substancialmente (SHANGRAW; DEMAREST, 1993).

Nachaevari (2004) observa que o desenvolvimento de novos excipientes, atualmente, ocorre em função da demanda de mercado e que alguns dos fatores que contribuem para isso são o crescimento da popularidade do processo de compressão direta e a demanda/necessidade por um diluente ideal em substituição a dois ou mais excipientes; a evolução tecnológica das compressoras, cada vez mais rápidas, porém com a mesma exigência de manter as características de compressibilidade e baixa variação de peso; a necessidade de excipientes diferenciados para produção de medicamentos para pacientes diabéticos, hipertensos e lactose/sorbitol-sensíveis; a habilidade de modular a solubilidade, permeabilidade ou estabilidade do fármaco. Esses fatores, quando associados à grande popularidade das formas sólidas de dosagem, criam um cenário oportuno para o desenvolvimento de excipientes de alta funcionalidade.

Segundo Shangraw e Demarest (1993), a compressão direta é o processo de fabricação preferido na indústria farmacêutica para obtenção de comprimidos. A simplicidade da metodologia, redução de custos, rapidez do processo, menor perda de material, além da não exposição do princípio ativo ao calor e solventes são algumas das vantagens oferecidas pela compressão direta para a produção de comprimidos (ALDERBORN, 2005).

Embora simples, em termos de processos unitários envolvidos, a compressão direta é altamente influenciada pelas características de escoamento, fluidez, compressibilidade e potencial de diluição dos adjuvantes farmacotécnicos utilizados. Comprimidos são constituídos por princípios ativos e excipientes, dos quais, nenhum possui todas as características físico-químicas apropriadas para o desenvolvimento de um processo de compressão direta robusto. Muitas formulações (70-80%) contêm excipientes em concentrações superiores as do ativo, conseqüentemente, os excipientes devem contribuir, significativamente, para a funcionalidade e processamento da formulação (NACHAEGARI, 2004).

Atualmente, milhares de matérias-primas estão disponíveis no mercado farmacêutico e suas estruturas químicas variam de pequenas moléculas até misturas poliméricas complexas, de origem natural

ou sintética. Os excipientes são selecionados de acordo com sua multifuncionalidade, garantindo a estabilidade e biodisponibilidade do fármaco a partir da forma farmacêutica, além da sua utilização em processos de produção de larga escala. Dessa forma, são necessários para desenvolver importantes e específicas funções tecnológicas nos processos de produção e na própria forma medicamentosa (PIFFERI et al., 1999).

CELULOSE MICROCRISTALINA E DERIVADOS

A celulose microcristalina (MCC) é uma forma de celulose não fibrosa, originada da parede celular da fibra vegetal fragmentada em pequenas partículas. É produzida a partir da hidrólise controlada da alfa-celulose despolimerizada, empregando soluções diluídas de ácidos minerais. Esse processo existe desde a década de 60 e foi patenteado pela empresa *American Viscose Company*. A partir de 1963, a celulose microcristalina passou então a ser utilizada como excipiente farmacêutico (ENÉZIAN, 1972; DOELKER, 1993; KIBBE, 2000; USP 28, 2005).

Foi, inicialmente, introduzida no mercado como agente ligante e diluente em formulações de comprimidos, nas quais pode ser utilizada tanto no processo de compressão direta como na granulação por via úmida. Também pode ser usada como lubrificante, desintegrante, adsorvente e agente de suspensão (MIHRANYAN et al., 2004).

A celulose microcristalina apresenta-se como um pó cristalino branco, inodoro, insípido, de fluxo relativamente livre e praticamente isenta de contaminantes orgânicos e inorgânicos. Não tem solubilidade aquosa, nem em ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Dessa forma, apresenta baixa absorção sistêmica após administração oral e, por isso, não apresenta nenhum potencial tóxico ou irritante. Possui solubilidade em solução de hidróxido de sódio 5 % (KIBBE, 2000; MIHRANYAN et al., 2004).

Encontra-se, comercialmente disponível, sob as denominações de celulose gel, celulose cristalina, avicel[®], E460[®], emcocel[®], fibrocel[®], tabulose[®], vivacel[®], entre outras, sendo que todas apresentam diferentes tamanhos de partículas, o que possibilita variados graus de mistura, demonstrando, dessa forma, diferentes propriedades e aplicações. Apesar de higroscópica, é estável, quando armazenada em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente (KIBBE, 2000).

As propriedades mecânicas da MCC são mais complexas que os sistemas poliméricos típicos, dos quais, as amostras, invariavelmente,

consistem em partículas comprimidas. Isso resulta em uma larga área de superfície interfacial, responsável pela dureza do comprimido contendo MCC, característica crucial para essas formas farmacêuticas (EDGE et al., 2000). A celulose microcristalina é útil na produção de comprimidos devido às características de não-aderência, boa compressibilidade, fácil desintegração, alto potencial de diluição, além de ser inerte, o que a torna compatível com outros diluentes. O emprego desse excipiente, na produção de formas farmacêuticas sólidas, é favorecido pela sua característica de elevada compactabilidade, que é determinada pela capacidade de deformação plástica (ductibilidade), elevadas viscoelasticidade e resistência mecânica, além de baixa elasticidade (ENÉZIAN, 1972; DOELKER, 1993).

Zhang et al. (2003) avaliaram as propriedades físico-químicas básicas e mecanismos de ligação dos diluentes, para compressão direta, mais utilizados na indústria farmacêutica. Cinco classes de excipientes foram avaliadas, entre elas, a celulose microcristalina e a lactose. Verificaram que a MCC possui fluidez moderada, excelente compressibilidade e ótima dureza, após compactação, em relação às demais substâncias testadas, as quais apresentaram, com algumas exceções, moderadas fluidez, compressibilidade e dureza após compactação. Além disso, confirmou que as partículas de celulose microcristalina sofrem deformação plástica sob pressão, apresentando, por isso, ótimas propriedades de coesividade, enquanto que as partículas de lactose se unem devido à fragmentação causada sob intensa pressão.

Hasegawa (2002) avaliou o comportamento de dois tipos de celulose microcristalina, grau 12 e grau 102 (Vivapur[®]) durante o processo de compressão direta. Foram comparados comprimidos e misturas com altas e baixas concentrações do princípio ativo acetaminofeno finamente dividido. Verificou que a celulose grau 102, com grânulos mais finos, somente apresentou vantagens na produção de comprimidos com maior dureza, devido à sua maior densidade. A celulose grau 12, de granulometria mais elevada, demonstrou uma maior capacidade de carga de componentes ativos finos devido às melhores propriedades de fluxo, o que resultou em comprimidos com melhor uniformidade de conteúdo em todas as condições testadas. Destacou também que, surpreendentemente, não foi observada segregação dos componentes da mistura em função da grande diferença de tamanho das partículas do ativo e da celulose grau 12. Dessa forma, o pó grosso da celulose de grau 12 ofereceu vantagens claras em relação ao clássico, de grau 102, especialmente, em termos de peso e uniformidade de

conteúdo, além de apresentar propriedades de fluxo proeminentes, fundamentais para o processo de compressão direta.

Apesar de ser um derivado celulósico com propriedades físicas semelhantes à celulose microcristalina, a celulose pulverizada, que é obtida através da purificação e redução mecânica da alfa-celulose originada da polpa de vegetais fibrosos, apresenta propriedades de compressão aceitáveis, porém sua fluidez e escoamento são razoáveis, assim, não tem características adequadas para processos de compressão direta. Possui ação adsorvente, deslizante, agente de suspensão, diluente para cápsulas e comprimidos e desintegrante para esses últimos. Comercialmente é denominada de cepo[®], E460[®], elcema[®], sanacel[®] e solka-floc[®] (KIBBE, 2000).

O desenvolvimento de novos excipientes, a partir de materiais existentes, tem sido a estratégia empregada pela indústria farmoquímica nas últimas três décadas para acompanhar as evoluções de substâncias ativas, equipamentos e de normas regulatórias (SHANGRAW; WALLACE, 1981). O co-processamento de duas ou mais substâncias existentes que interagem em nível de subpartícula tem o objetivo de promover um sinergismo, melhorar a funcionalidade e encobrir as propriedades individuais indesejadas de cada excipiente. Esse processo passou a ser utilizado na indústria farmacêutica, a partir da década de 80, com a introdução da celulose microcristalina co-processada com carbonato de cálcio (DEV, 1988), produzido pela FMC Corporation, seguida da Cellactose[®], em 1990, que é uma combinação co-processada de celulose e lactose patenteada pela Meggle. Princípio similar foi utilizado para desenvolver a celulose microcristalina silicificada - SMCC (BOLHIUS; CHOWHAN, 1996).

Embora a MCC ofereça vantagens significativas quando comparada com outros diluentes, também apresenta limitações como baixa densidade a granel, problemas de fluidez e escoamento, sensibilidade a lubrificantes e a perda de compactabilidade após granulação úmida. Sherwood e Becker (1998) citam a celulose microcristalina silicificada (SMCC[®]) como um excipiente de alta funcionalidade, desenvolvida para diminuir as deficiências da MCC convencional na produção de formas farmacêuticas sólidas por compressão direta ou granulação úmida. Essa variação da celulose microcristalina foi produzida a partir do seu co-processamento com dióxido de silício coloidal. Comercialmente denominada de PROSOLV SMCC[®], está disponível em duas faixas de tamanho de partículas, uma para compressão direta (SMCC 90[®]) e outra

para granulação úmida (SMCC 50®). Em estudos comparativos com MCC's tradicionais, demonstrou melhor compactabilidade na compressão direta e a manteve na granulação úmida, obteve melhores características de fluxo e escoamento, apresentou menor sensibilidade a lubrificantes e menor formação de pó. Justifica, assim, seu uso em processos de compressão direta.

A SMCC apresenta-se como uma mistura física com alto sinergismo, obtida a partir de uma suspensão de celulose microcristalina (MCC) e dióxido de silício coloidal, a qual após processo de secagem, contém 2% (p/p) de sílica coloidal adsorvida fisicamente no interior e na superfície das partículas celulósicas (TOBYN et al., 1998). A SMCC é estável, quando armazenada em recipiente fechado, em lugar seco e sob temperatura ambiente (KIBBE, 2000).

Em estudo comparativo, a celulose microcristalina silicificada (SMCC) demonstrou densidade de granel mais elevada em relação à celulose microcristalina convencional (MCC), característica essa que explica a melhor propriedade de fluxo e empacotamento da SMCC. Testes demonstraram que a superfície específica das partículas de SMCC é, aproximadamente, cinco vezes maior que das partículas de MCC, concomitantemente, com a porosidade mais elevada da SMCC determinada por isotermas de absorção de nitrogênio (LUUKKONEN et al., 1999). A compactabilidade também demonstrou ser, aproximadamente, 10 a 40% superior a MCC (ALLEN, 1996; SHERWOOD; BECKER, 1998; TOBYN et al., 1998).

Guo et al. (2001) compararam diferentes tipos de celuloses microcristalina silicificada (SMCC) em relação ao amido pré-gelatinizado, lactose anidra e MCC no processo de formação do compactado ou "plug" para enchimento de cápsulas em equipamentos automatizados, empregando baixas forças de compressão. Demonstraram que os diferentes graus de SMCC avaliados produziram compactados com dureza elevada em relação à lactose anidra e o amido pré-gelatinizado sob as mesmas condições de avaliação. A aparente alta compactabilidade das SMCC's obtida com baixa força de compactação pode ser vantajosa no desenvolvimento de formulações para o enchimento de cápsulas em encapsuladoras automatizadas. Edge et al. (2000) também compararam as propriedades mecânicas de compactos de celulose microcristalina (MCC) e celulose microcristalina silicificada (SMCC), verificando que os compactos de SMCC exibiram maior força tensional em relação àqueles de MCC.

A maioria das formulações para a produção de comprimidos por compressão direta inclui, além da MCC, outros excipientes com

facilidade de escoamento. Nesse caso, é importante eleger o tipo de celulose mais adequado e otimizar a quantidade de lubrificante, o tempo de lubrificação e a velocidade de compressão, para conseguir que o processo de compressão e os comprimidos produzidos tenham as características desejadas. Nesse sentido, Hwang e Peck (2001) realizaram um estudo que avaliou o comportamento de seis tipos de compostos de MCC (Avicel PH-101[®], PH-102[®], PH-301[®] e PH-302[®] da FMC Corporation, e ProSolv SMCC 50[®] e SMCC 90[®] da Penwest Pharmaceuticals Co.), com diferentes tamanhos e densidades de partículas, silicificadas ou não, num processo de compressão direta, incorporando como fatores: a quantidade de lubrificação, o tempo de lubrificação e a velocidade de compressão, sendo usado o estearato de magnésio com lubrificante.

A partir de um modelo experimental de três fatores e dois níveis para cada MCC, concluíram que os diversos tipos de celulose possuem diferentes propriedades que afetam a compressão e as características dos comprimidos. As partículas de maior tamanho (PH-102[®], PH-302[®] e SMCC-90[®]) favorecem o escoamento e a lubrificação, porém prejudicaram a compactação. As partículas mais densas (PH-301[®] e PH-302[®]) melhoraram o escoamento, mas reduziram a lubrificação e a compactação. A forma silicificada (SMCC-50[®] e SMCC-90[®]) não só melhoraram o escoamento e a lubrificação, como também aumentaram a compactação. De uma forma geral, para a MCC, uma elevada quantidade de lubrificante diminui a lubrificação e a compactação; o tempo de lubrificação prolongado aumenta a compactação e, por último, altas velocidades de compressão resultam em valores de força de compressão, peso do comprimido e força de ejeção com elevado desvio padrão relativo (DPR).

Kumar et al. (2001) desenvolveram um novo excipiente, à base de celulose, para compressão de sólidos. Denominado de UICEL, é obtido a partir do tratamento da celulose pulverizada com solução aquosa de hidróxido de sódio e posterior precipitação com álcool etílico. Estruturalmente, é similar à celulose avicel PH-102[®], porém apresentou valores mais elevados de densidade (real e a granel), Índice de Carr e Fator de Hausner. No entanto, a grande vantagem dos comprimidos à base de UICEL, independentemente da pressão de compactação utilizada, foi a velocidade de desintegração, em média 15 segundos, enquanto, comprimidos produzidos com avicel[®], empregando forças de compactação semelhantes, levaram até 12 horas para desintegrar-se, dessa forma, esse novo diluente pode ser utilizado para processos de compressão direta, especialmente no desenvolvimento de comprimidos de desintegração rápida.

Nada e Graf (1998) investigaram a performance do vitacel M80K[®], o qual é composto de celulose finamente pulverizada contendo 2% sílica coloidal, na compressão direta de fármacos como ácido ascórbico, cimetidina e paracetamol. O desempenho do diluente foi avaliado comparativamente contra dois compostos, diretamente compressíveis, sendo eles uma mistura de elcema P050[®] (ELC[®]) mais aerosil[®] (2%) e celulose microcristalina (Avicel PH-101[®]). Foram avaliadas a densidade, fluidez e características de superfície de todos os pós. Observaram que o M80K apresentou características físicas compatíveis ou até superiores aos demais diluentes avaliados, como por exemplo, distribuição granulométrica semelhante ao avicel e densidade semelhante ao ELC[®], porém, menor que o avicel[®]. Em relação às características físico-químicas dos comprimidos produzidos com M80K[®], observaram menor variação de peso em relação ao avicel[®]; dureza semelhante ou acima das outras formulações testadas; menores valores de friabilidade; maior velocidade de desintegração; formulações com maior tolerância às condições de variação do processo, por exemplo, mínima redução na dureza após adição de estearato de magnésio. Características essas que possibilitam a utilização do vitacel M80K[®] com um veículo ou diluente diretamente compressível para processos de produção de comprimidos.

Os autores Banker e Wei (1995) e Wei et al. (1996) prepararam um novo excipiente celulósico para compressão direta, denominando-o de celulose pulverizada de baixa cristalinidade – LCPC. Estudos preliminares demonstraram ser superior à celulose microcristalina avicel[®] PH-101.

Posteriormente, Kumar e Kothari (1999) investigaram o efeito da força de compressão sobre as propriedades de cristalinidade da LCPC, da celulose microcristalina e da celulose pulverizada. Observaram que o grau de cristalinidade de todos os materiais aumentou em condições de baixa pressão de compactação, porém o LCPC apresentou o desvio em menor grau, o que favorece suas propriedades de compactação.

Kothari et al. (2001) avaliaram as propriedades mecânicas e do pó de diferentes lotes de celulose de baixa cristalinidade em comparação às celulosas microcristalinas e pulverizadas, empregando estudos morfológicos por microscopia de varredura eletrônica, testes de densidade, porosidade, conteúdo de mistura, grau de cristalinidade e polimerização, capacidade de adsorção, características mecânicas e estudos de desintegração. Concluíram que a LCPC apresenta propriedades físico-químicas muito semelhantes aos demais diluentes comumente utilizados pela indústria farmacêutica para compressão

LACTOSE E SEUS DERIVADOS

Kibbe (2000) descreve a lactose como um dissacarídeo natural, composto por galactose e glicose, que é obtido por cristalização a partir do leite, o qual contém 4,4 a 5,2% de lactose. A forma mais comum, comercialmente disponível, é a alfa-lactose monoidratada. Essa é obtida através da cristalização de soluções supersaturadas em temperaturas inferiores a 93,5 °C. Uma outra forma de lactose, a beta-anidra, é obtida nos processos de cristalização acima de 93,5 °C. A beta-lactose comercialmente disponível, normalmente contém 70% da forma beta e 30% da forma alfa, sendo obtida através de processo de secagem por rolagem. Outros graus de lactose com quantidades mais elevadas da forma beta também são disponíveis no mercado.

A alfa-lactose é amplamente utilizada na forma monoidratada, mas duas outras formas anidras também são disponíveis. Essas, porém, apresentam alta higroscopicidade, fator esse que reduz sua utilização na rotina de produção de formas farmacêuticas sólidas. A forma alfa monoidratada também tem sido preparada através de procedimentos diferenciados de cristalização que melhoram as características de compressibilidade em relação às lactoses produzidas por procedimentos normais. Esse tipo especial é rapidamente identificado por meio de exame microscópico, através das formas prismáticas, piramidais e aciculares dos cristais presentes (KIBBE, 2000).

A lactose é composta de partículas cristalinas brancas, é inodora e tem um sabor levemente adocicado. Como adjuvante farmacotécnico, é muito utilizada por sua ação aglutinante e diluente na produção de comprimidos e cápsulas e, de uma forma não tão usual, na preparação de formas farmacêuticas liofilizadas e alimentos pediátricos (KIBBE, 2000). Para a produção de formas farmacêuticas sólidas, em especial os comprimidos, as lactoses cristalina e atomizada, são as mais adequadas.

As formulações que apresentam lactose têm velocidades adequadas de liberação do fármaco e o tempo de desintegração não é afetado em função da variação de dureza desses comprimidos. Por outro lado, apresentam a desvantagem de formar compostos de cor marrom na presença de fármacos e outros excipientes que contenham grupamentos amina ou sais de compostos aminados, isso ocorre, facilmente, com a porção amorfa da lactose, a qual também é responsável pela reação de descoloração. Esses processos de alteração da cor são denominados

de “Reação de Maillard” (CASTELLO; MATTOCKS, 1962). Assim, a lactose é incompatível com aminoácidos, aminofilina e anfetaminas (BLAUG; HUANG, 1975; HARTAUER; GUILLORY, 1991).

Durante muitos anos, apenas a alfa-lactose monoidratada cristalina estava disponível para uso farmacêutico, apresentava maior compressibilidade que a forma anidra, porém, com baixa fluidez e escoamento (BRITAIN, 1997).

A lactose seca por aspersão, denominada comercialmente de “*spray-dried*” foi introduzida no mercado farmacêutico, em 1960, como uma alternativa à lactose convencional, pois apresenta características farmacotécnicas que permitem sua utilização em processos de compressão direta. Atualmente, permanece como um dos mais populares diluentes para ativos farmacêuticos, o que explica as várias marcas comerciais de lactose para compressão direta, porém o farmacêutico responsável pela formulação deve conhecer todas as variáveis que controlam a performance do excipiente, de modo que possa selecionar a lactose de grau adequado para a aplicação específica.

A lactose *spray-dried* é produzida a partir da secagem por aspersão de uma suspensão aquosa saturada de cristais de alfa-lactose monoidratada. O produto resultante é então tamisado para proporcionar um material com estreita faixa de granulometria, o que é um fator decisivo para a otimização das suas propriedades de fluxo. Em solução, a lactose apresenta as formas alfa e beta em proporção de 60 e 40%, respectivamente. A razão entre as formas é substancialmente alterada após o processo de secagem por atomização, principalmente em função das altas temperaturas empregadas durante o processo, por isso, o produto resultante contém de 9 a 12% de beta-lactose presente na sua matriz amorfa (BOLHUIS, 2004). Segundo Kibbe (2000), essa porção amorfa do composto final é responsável pela otimização das propriedades de compressibilidade (força e dureza) da lactose *spray-dried*.

Sebhatu et al. (1996) determinaram o efeito do conteúdo da mistura na compressão e propriedades de ligação das partículas de lactose amorfa secas por aspersão (*spray-dried*). Observaram que a redução do volume das partículas de lactose ocorre devido à sua deformação durante a compressão. A deformação controla a área de contato formada entre as partículas durante a compressão, as quais controlam as forças de tensão, ou resistência do comprimido. Nesse sentido, formam-se ligações interparticulares por adsorção e, sob altas pressões de compactação, as ligações são formadas por pontes sólidas.

No início dos anos 70, um novo excipiente, denominado lactose *fast-flo*[®] surgiu no mercado farmacêutico. Produzida a partir de

agregados esféricos microcristalinos de alfa-lactose monoidratada, o composto apresenta ótimas propriedades de fluxo e compactação que vieram a melhorar a resistência dos comprimidos produzidos a partir desse tipo de lactose (LIEBERMAN et al., 1989).

Atualmente, está disponível a lactose *flowlac 100*[®], a qual é composta de partículas esféricas de alfa-lactose amorfa monoidratada com características de alta fluidez e escoamento. Esse excipiente proporcionou excelentes propriedades de compactação e menor tendência ao descoroamento dos comprimidos como foi observado em estudos comparativos realizados contra a lactose *fast-flo*[®] (KIBBE, 2000).

Outros tipos de lactose para compressão direta também existem em combinação com celulose microcristalina, amido e outros diluentes com características compressíveis. Nachaegari (2004) descreve alguns dos principais excipientes co-processados que contêm lactose na composição (Tabela 1).

Hwang e Peck (2001) avaliaram dois tipos de lactose atomizada, *fast-flo*[®] (Foremost) e *super-tab*[®] (FMC) entre si e contra dois tipos de fosfato de cálcio dibásico (FCD). Empregando compressão direta, verificaram o efeito dos fatores: percentual de lubrificantes (estearato 0,2 e 1,0%); tempo de lubrificação (1 e 3 minutos) e velocidade do processo sobre as características de compressão (força de compressão e força de ejeção) e do comprimido (peso, dureza e friabilidade). Verificaram que o maior tamanho de partícula de *super-tab*[®] resultou em melhor fluidez, porém os comprimidos apresentaram menor dureza em relação à *fast-flo*[®]. Para a lactose, em relação ao FCD, observaram que o percentual de lubrificantes aumentou a lubricidade, mas diminuiu a compactabilidade e a maior velocidade de compactação resultou em menor desvio padrão relativo (DPR) da força de compressão e dureza dos comprimidos. Isso demonstrou que a dureza dos comprimidos feitos com lactose era sensível ao percentual de lubrificante e velocidade de compressão, mas sua fluidez foi suficiente para acomodar o aumento da velocidade de compressão.

A comparação das propriedades farmacotécnicas de dois tipos de lactose, a alfa-lactose spray-dried DCL-11[®] e a beta-lactose seca por rolagem ou “*roller-dried*” DCL-21(H)[®], realizada por Cal et al. (1996), demonstrou que ambas são similares em relação às propriedades estruturais, entretanto, suas partículas diferem pelo fato de que a DCL-21(H)[®] apresenta superfície específica e porosidade intraparticular maiores. Já a DCL-11[®] tem geometria esférica mais perfeita, determinando melhores propriedades de fluxo e escoamento. Quanto às propriedades de compressão, a DCL-21(H)[®] produziu comprimidos com velocidade de desintegração maior em relação àqueles produzidos com

a DCL-11[®], devido às suas características de porosidade e superfície específica, com baixa resistência mecânica da beta-lactose.

Tabela 1. Características e composição dos excipientes à base de lactose co-processados, comercialmente disponíveis, para produção de formas farmacêuticas sólidas.

Excipiente	Marca comercial[®]	Produtor	Características
Lactose + Kollidon 30 (3,2%) + Kollidon CL	Ludipress	Basf AG	Baixa higroscopicidade, boa fluidez, baixa variação de dureza.
Lactose + celulose (25%)	Cellactose	Meggle	Alta compressibilidade, boa relação custo benefício.
MCC + lactose	Microcela,c	Meggle	Ótimo escoamento em formulações com doses elevadas ou princípio ativo com pouca fluidez.
Beta-lactose + lactitol (95:5)	Pharmatose DCL40	DMV Veghel	Alta compressibilidade, baixa sensibilidade a lubrificantes.
Lactose + amido (85:15)	StarLac	Roquette	Ótimo fluxo e escoamento.

A adição de diazepam (4%) aos comprimidos formulados com DCL-11[®] reduziu o tempo de desintegração e forças de tensão, porém alterações significativas não foram observadas nos comprimidos com lactose DCL-21(H)[®]. Finalmente, devido à elevada superfície específica da lactose DCL-21(H)[®], a taxa de dissolução do diazepam foi, significativamente, maior nos comprimidos formulados com esse excipiente.

CONCLUSÃO

Com os avanços científicos na biofarmácia, tem-se desenvolvido uma nova série de excipientes, com características especiais para as mais variadas necessidades de formulações, processos e equipamentos. Dessa forma, a qualidade dos produtos farmacêuticos depende não apenas do princípio ativo e processo de produção, mas também da performance dos excipientes empregados, os quais passam a ser um constituinte essencial para a formulação e para o fármaco, uma vez que influenciam na sua estabilidade, manufaturabilidade e biodisponibilidade a partir das diferentes formas farmacêuticas onde são veiculados.

O conceito tradicional de excipientes como um componente qualquer na formulação, que não o princípio ativo, apresentou grande evolução, passando de um veículo barato e inerte para um constituinte essencial da formulação. A evolução dos fatores econômicos e regulatórios, a introdução dos sistemas de liberação programada de fármacos e os avanços em biofarmácia têm gerado um novo interesse no papel e funcionalidade dos excipientes, promovendo, com isso, a pesquisa e desenvolvimento de novos materiais com características físico-químicas otimizadas.

Apesar da disponibilidade de milhares de matérias-primas no mercado, aquelas que têm a celulose e lactose em sua composição ainda são, preferencialmente utilizadas, pois apresentam variadas características de tamanho de partícula, graus de mistura, fluidez, escoamento, densidade e outras propriedades que resultam em formas farmacêuticas com características físico-químicas adequadas e reprodutíveis em qualquer escala de produção. Então cabe ao formulador selecionar os materiais mais adequados de acordo com as propriedades biofarmacotécnicas da formulação, características dos equipamentos e do processo de produção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

ALLEN, J. D. Improving direct compression with silicified microcrystalline cellulose. **Manuf. Chem.**, v. 67, p. 19–23, 1996.

BANKER, G. S.; WEI, S. Low crystallinity cellulose. **US Patent** 5417, p. 984, 23 May 1995.

BLAUG, S. M.; HUANG, W. Interaction of dextroamphetamine sulfate with spray-dried lactose. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, p. 735-743, 1975.

BOLHUIS, G. New developments in spray-dried lactose: recent advances in spray-drying technology have led to the production of new directly compressible lactose grades with distinct advantages. **Pharmaceutical Technology**, v. 4, p. 34-45, 2004.

BOLHUIS, G. K.; CHOWHAN, Z. T. Materials for direct compaction. In: ALDERBORN, G.; NYSTROM, C. (Eds.). **Pharmaceutical Powder compaction technology**. New York: Marcel Dekker, 1996.

BRITAIN, H. G. Lactose spray-dried. **Pharmaceutical Technology**, v. 21, p. 100-108, 1997.

CAL, S. et al. Comparison of a spray-dried α -lactose monohydrate with a fully hydrated roller-dried β -lactose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 136, p. 13-21, 1996.

CASTELLO, R. A.; MATTOCKS, A. M. Discoloration of tablets containing amines and lactose. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, p. 106-108, 1962.

CZELSLER, J. L.; PERLMAN, K. P. "Diluents" In: **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. SWARBICK J. and BOYLANDM J. C. (Eds.). New York: Marcel Dekker, 1990.

DEV, K.M. Coprocessed microcrystalline cellulose and calcium carbonate and its preparation. **US Patent** n. 4.744.987 to FMC Co., 1988.

DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, p. 2399-2471, 1993.

EDGE, S. et al. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 200, p. 67-72, 2000.

ENÉZIAM, G. M. La compression directe des comprimés à l'ide de la cellulose microcristalline. **Pharmaceutical Acta Helvetiae**, v. 47, p. 321-363, 1972.

GENNARO, A. R. **Remington**: The science and practice of pharmacy. 20. ed. Philadelphia: University of the Science in Philadelphia, 2000.

GUO, M.; MULLER, F. X.; AUGSBURGER, L. L. Evaluation of

the plug formation process of silicified microcrystalline cellulose.

International Journal of Pharmaceutics, v. 233, p. 99-109, 2001.

HARTAUER, K. J.; GUILLORY, J. K. A comparison of diffuse reflectance FT-IR spectroscopy and DSC in the characterization of a drug excipient interaction. **Drug Development Industrial Pharmacy**, v. 17, p. 617-630, 1991.

HASEGAWA, M. Compressão direta da celulose microcristalina de grau 12 comparada à clássica de grau 102. **Pharmaceutical Technology**, v. 57, p. 23-30, 2002.

HWANG, R. C.; PECK, R. G. Uma avaliação sistemática das características de compressão e de vários tipos de comprimidos usando vários tipos de lactose e fosfato de cálcio dibásico. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, p. 21-30, 2001.

KIBBE, A. H. **Pharmaceutical excipients**. 3 ed. London: American Pharmaceutical Association, 2000.

KOTHARI, H. S.; KUMAR, V.; BANKER, S. G. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 232, p. 69-80, 2001.

KUMAR, V.; MEDINA, M.; YANG, D. Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 235, p. 129-140, 2001.

KUMAR, V.; KOTHARI, S. H. Effect of compressional force on the crystallinity of directly compressible cellulose excipients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 177, p. 173-182, 1999.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, 2001.

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. Nova York: Marcel Dekker, v. I, 1989.

LUUKKONEN, P. et al.. Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 188, p. 181-192, 1999.

MIHRANYAN, A.; SVEN-BORJE, A.; EK, R. Cellulose powders.

European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 6, n. 11, p. 2-12, 2004.

MONTI, L.; GALANTE, M. A. Advances in pharmaceutical excipients. **Cronache Farmaceutiche**, v. 40, p. 151, 1991.

NACHAEGARI, S. K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. **Pharmaceutical Technology**, v. 1, p. 7-18, 2004.

NADA, A. H.; GRAF, E. Evaluation of Vitacel M80K as a new direct compressible vehicle. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 46, p. 347-353, 1998.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, P. Quality and functionality of excipients. **Il Farmaco**, v. 54, p. 1-14, 1999.

SAM, A. P.; FOKKENS, J. G. Development of new materials for compression. **Pharmaceutical Technology European**, v. 9, p. 58-66, 1997.

SEBHATU, T.; AHLNECK, C.; ALDERBORN, G. The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 146, p. 101-114, 1996.

SHANGRAW, R. F.; DEMAREST, D. A. A Survey of Current Industrial Practices in the Formulation and Manufacture of Tablets and Capsules. **Pharmaceutical Technology**, v. 17, p. 24-32, 1993.

SHANGRAW, R. F.; WALLACE, J. W. Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part I. **Pharmaceutical Technology**, v. 5, p. 69-78, 1981.

SHERWOOD, E. B.; BECKER, W. A new class of High-Functionality Excipients: Silicified Microcrystalline Cellulose. **Pharmaceutical Technology**, v. 5, p. 15-22, 1998.

THE UNITED States Pharmacopeia. 28. ed. Rockville: **The United States Pharmacopeial Convention**, 2005.

TOBYN, J. M. et al.. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 169, p. 183-194, 1998.

WEI, S.; KUMAR, V.; BANKER, G. S. Phosphoric acid mediated depolymerization and decrystallization of cellulose. Preparation of low

crystallinity cellulose - a new pharmaceutical excipient. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 142, p. 175-181, 1996.

ZHANG, Y.; LAW, Y.; CHAKRABARTIL, S. Physical Properties and Compact Analysis of Commonly used Direct Compression Binders. **AAPS Pharmceutical Sciences and Technology**, v. 4, p. 14-25, 2003.