



# INTERAÇÕES FARMACÊUTICAS E TERAPÊUTICAS DE ADJUVANTES MAIS COMUMENTE UTILIZADOS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS EM FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO ORAL<sup>1</sup>

Fabiane de Oliveira Brandão<sup>1</sup>; Pedro Ros Petrovick<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia; <sup>2</sup> Professor do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia da UFRGS, Porto Alegre.

**RESUMO:** Este trabalho apresenta uma revisão sobre a possível influência de adjuvantes farmacêuticos de emprego corriqueiro em farmácias magistrais na formulação de formas farmacêuticas de administração oral. Foram investigados na literatura dados que devem ser considerados quanto a interações farmacêuticas, de origem química e física, e a interações de cunho biológico, que podem ser interpretadas como efeitos adversos causados por estes auxiliares de formulação.

**UNITERMOS:** ADJUVANTES FARMACÊUTICOS, FORMAS FARMACÊUTICAS, ADMINISTRAÇÃO ORAL, INTERAÇÕES FARMACÊUTICAS, INTERAÇÕES BIOLÓGICAS, FARMÁCIA MAGISTRAL

**ABSTRACT:** Pharmaceutical and therapeutical interactions of widely used excipients in oral dosage forms produced in Pharmacies. This work presents a review concerning possible influence of pharmaceutical excipients, widely used in compounding Pharmacies, on the performance of oral dosage forms formulations. Bibliographic data were compiled and analyzed regarding pharmaceutical interactions, of chemical and/or physical origin, and also under biological point of view, the last one, which can be interpreted as adverse effects caused by these so called "inert" dosage form components.

**KEYWORDS:** PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, DOSAGE FORMS, ORAL ROUTE, PHARMACEUTICAL INTERACTIONS, BIOLOGICAL INTERACTIONS, COMPOUNDING PHARMACIES

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio em Farmácia, 2005/2.

## 1 INTRODUÇÃO

O sucesso terapêutico de formas farmacêuticas depende, entre outros fatores, da seleção correta dos adjuvantes de formulação.

Os adjuvantes farmacêuticos, também denominados nos atos legais como excipientes, são definidos como substâncias desprovidas de ação terapêutica própria, empregadas para viabilizar a obtenção de formas farmacêuticas quanto aos aspectos de manipulação, estabilidade, adequação à via de administração, biofarmácia e aderência ao tratamento (BRASIL, 2005a; PETROVICK, 2004).

No entanto, vários relatos informam que estes auxiliares farmacêuticos podem interferir no resultado de um tratamento medicamentoso (PIFFERI e RESTANI, 2002).

Adjuvantes farmacêuticos podem ser classificados com relação a sua essencialidade ou função primária no produto (Quadro 1). O papel destes compostos consiste, especialmente nas suas funções, tais como a de permitir gerenciar a garantia a dose, a aceitabilidade, a estabilidade e a biodisponibilidade do produto final. Apesar disto, historicamente, a importância dos excipientes nas formulações farmacêuticas foi durante muito tempo subestimada, vistos como substâncias baratas e atuando somente como suportes inertes para os medicamentos.

Com o avanço da indústria farmacêutica, o desenvolvimento de novas tecnologias e com o intuito de atender às numerosas funções requeridas, novas classes de excipientes têm sido criadas a partir de antigas e novas substâncias, sozinhas ou em combinação, facilitando o desenvolvimento de formas farmacêuticas de alto desempenho. Sendo assim, os excipientes não podem mais ser considerados meros suportes inertes para as substâncias ativas, mas componentes essenciais para as formulações farmacêuticas atuais (PIFFERI e RESTANI, 2002).

Atualmente existem disponíveis no mercado, mais de 1000 diferentes adjuvantes que cumprem as funções como diluentes, desintegrantes, lubrificantes, corantes, adoçantes, conservantes. São compostos quimicamente heterogêneos que vão desde moléculas simples, como a água, ou o benzoato de sódio, passando por substâncias poliméricas, a misturas complexas de substâncias. Sua origem pode ser dos reinos vegetal, animal ou mineral, ou serem provenientes de modificações químicas de precursores naturais ou totalmente sintéticas.

Contudo, apesar do rótulo de 'inertes' os adjuvantes, como os fármacos, possuem atividade termodinâmica e podem contribuir para reações de degradação, interações entre fármaco e adjuvantes (VELAZQUEZ ARMIJO e col., 2004), além de provocar reações toxicológicas e imunológicas nos pacientes.

O farmacêutico tem função de suma importância no processo do aviamento da formulação verificando se não existem incompatibilidades entre fármacos-excipientes e interações excipiente-paciente quando o excipiente é determinado pelo prescritor, atuando assim como co-responsável pela formulação. O farmacêutico pode ainda determinar os excipientes que serão utilizados nas formulações (quando esses não são descritos nas prescrições), prática mais comum em farmácias magistrais, devendo então conhecer as interações para escolher os excipientes mais adequados à formulação e ao paciente.

Frente à vasta gama de excipientes disponíveis no mercado, às reações que estes podem causar, e à responsabilidade do profissional farmacêutico no aviamento das formulações, o objetivo deste estudo é descrever os excipientes de uso oral mais comumente utilizados em farmácias magistrais, bem como contemplar os adjuvantes de uso oral, descritos no 1º Formulário Nacional (BRASIL, 2005c), e listar itens como segurança, interações, dos excipientes com os fármacos, toxicidade, além de reações de hipersensibilidade que os adjuvantes podem provocar no paciente.

A seguir encontram-se descritos os alguns adjuvantes empregados na formulação de formas farmacêuticas de administração oral, produzidas em farmácias magistrais. As substâncias foram listadas pela Denominação Comum Brasileira, quando existente (BRASIL, 2005b), seguindo-se os nomes químicos, o número de identificação da DCB, o número de registro no *Chemical Abstract Service* (CAS), os sinônimos encontrados incluindo nomes comerciais e outras denominações, e as Farmacopéias onde estão descritos, conforme a literatura básica consultada. Procurou-se arrolar, quando devidamente descritas, as principais características, as aplicações farmacêuticas (para uso oral) e também as interações, reações adversas, toxicológicas e de sensibilidade destas substâncias.

**QUADRO 1.** Classificação dos adjuvantes farmacêuticos**ADJUVANTES PRIMÁRIOS OU ESSENCIAIS**

TECNOLÓGICOS: solventes, aglutinantes, lubrificantes,  
 CONSERVADORES: conservantes, antioxidantes, tamponantes  
 ADEQUADORES FISIOLÓGICOS: hidrizes, tonicizantes  
 BIOFARMACÊUTICOS: complexantes, materiais de revestimento

**ADJUVANTES SECUNDÁRIOS OU ACESSÓRIOS**

ADEQUADORES ORGANOLÉTICOS: corantes, edulcorantes

Fonte: Petrovick, 2005

**2 Adjuvantes para cápsulas**

Os adjuvantes para cápsulas encontram-se normalmente sob forma seca pulveréa ou aglomerada. São utilizados para completar o conteúdo das cápsulas rígidas de gelatina, quando o volume ocupado pelo fármaco não é suficiente para preenchê-las, para melhoria do fluxo dos pós, modificar o pH do meio onde serão cedidos, podendo ainda objetivar a alteração da solubilidade e a biodisponibilidade dos fármacos.

**2.1 Amido**

**Nome Químico:** Amido

**DCB:** 00657

**Número de registro CAS:** 9005-25-8

**Sinonímia:** *amidon*, amilo, *amylum*, *starch*, Aytex P, Fluflex W, Melojel, Paygel 55, Purê-Dent, Purity 21, Tablet White.

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

O amido pode ser obtido de várias espécies vegetais, do milho (*Zea mays*), trigo (*Triticum aestivum*), batata (*Solanum tuberosum*), arroz (*Oryza sativa*) e mandioca (*Manihot utilíssima*), sendo mais comum a utilização do amido de milho. Amido consiste de amilose e amilopectina, dois polissacarídeos baseados na  $\alpha$ -glucose, é um pó branco, fino, inodoro e insípido, composto de pequenos grânulos ovais, cujo tamanho e forma são característicos de cada variedade botânica.

O amido é usado primariamente como adjuvante em formas farmacêuticas sólidas, onde é utilizado como diluente, aglutinante e desintegrante. Como diluente o amido é empregado na preparação de fármacos com a finalidade de facilitar os subseqüentes processos de mistura envolvidos na preparação de uma formulação farmacêutica sólida. Além disso, amido também tem emprego como material de enchimento e carga, para ajustar o volume de pós para preenchimento de cápsulas.

O amido é listado na GRAS (*General Recognized as Safe*), incluído no Guia de Ingredientes Inativos

(*Inactive Ingredients Guide*) da FDA (comprimidos bucais, cápsulas orais, pós, suspensões e comprimidos, preparações tópicas e comprimidos vaginais). Incluído também na lista de componentes para medicamentos não-parenterais licenciados no Reino Unido. Esse adjuvante é um produto comestível e geralmente considerado como um material essencialmente não-tóxico e não-irritante, entretanto o consumo (oral) de doses massivas de amido pode causar obstrução intestinal.

Reações de sensibilidade ao amido são extremamente raras e indivíduos aparentemente alérgicos a um tipo de amido podem não apresentar efeitos adversos ao amido de uma espécie botânica diferente (KIBBE e KIBBE, 2000). Amido pode formar complexos fracos com cátions em meio neutro ou não-alcálico (RENDELMAN, 1978).

**2.2 Bicarbonato de sódio**

**Nome Químico:** Sal monossódico de ácido carbônico

**DCB:** 01249

**Número de registro CAS:** 144-55-8

**Sinonímia:** carbonato monossódico, Sal de Vichy, carbonato ácido de sódio, hidrogeno carbonato de sódio, *baking soda*.

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

O bicarbonato de sódio (BS) é um pó cristalino, branco, inodoro, com um sabor salino, ligeiramente alcálico. BS é utilizado em formulações farmacêuticas como fonte de dióxido de carbono em comprimidos e grânulos efervescentes, também é empregado para produzir ou manter o pH alcálico em determinadas preparações. É utilizado para proteger fármacos que são ácidos fracos, aumentando a velocidade de dissolução do comprimido e reduzindo a irritação gástrica.

BS reage com ácidos, sais ácidos, e muitos sais de alcáloides com liberação de dióxido de carbono. Em misturas de pós, a umidade

atmosférica ou a água de cristalização de outra substância é suficiente para BS reagir com componentes como o ácido bórico. Em solução, BS é relatado como incompatível com muitas substâncias como ciprofloxacino (GILBERT e col., 1997), amidarona (KORTH-BRADLEY e col., 1995), nicardipina (BAASKE e col., 1996), e levofloxacino (WILLIAMS e col., 1996).

O bicarbonato de sódio é listado na GRAS, incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (injetáveis, preparações oftálmicas, cápsulas orais, soluções e comprimidos). Aceito para uso como aditivo alimentar e incluído como componente de medicamentos parenterais e não-parenterais no Reino Unido. Quando utilizado como adjuvante, BS é considerado um material não-tóxico e não-irritante (CABLE, 2000).

### 2.3 Celulose Microcristalina

**Nome Químico:** Celulose

**Número de registro CAS:** 9004-34-6

**Sinonímia:** celulose cristalina, celulose gel, Avicel, Emcocel, Fibrocel, Microcel, Tabulose, Vivacel.

**Farmacopéias:** Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

A celulose microcristalina (CM) é celulose purificada, parcialmente despolimerizada que ocorre como um pó branco cristalino, insípido, inodoro, composto de partículas porosas. É largamente utilizado em medicamentos, primariamente como aglutinante (10 a 20 %) e diluente de comprimidos e cápsulas onde é utilizada nos processos de granulação por via úmida e compressão direta. Além disso, tem propriedades lubrificante e desintegrante (5 a 15%), úteis na fabricação de comprimidos. Pode ser utilizado como adsorvente, agente de suspensão, diluente para cápsulas e comprimidos e desintegrante para comprimidos.

É listado na GRAS, aceito na Europa para uso como aditivo alimentar. Incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (inalações, cápsulas orais, pós, suspensões, xaropes e comprimidos, preparações tópicas e vaginais); também incluído como componente de medicamentos não-parenterais licenciados no Reino Unido.

A celulose microcristalina é largamente utilizada em preparações farmacêuticas de uso oral e produtos alimentícios e é geralmente considerada como material não-tóxico e não-irritante.

A CM não é absorvida sistematicamente após administração oral e, portanto tem pequeno potencial tóxico. O consumo de altas quantidades de celulose microcristalina pode ter efeito laxativo, entretanto isso não é um problema quando CM é

utilizada como excipiente em formulações farmacêuticas.

Vários tipos diferentes de celulose microcristalina estão disponíveis no mercado, que diferem no método de obtenção, tamanho de partícula, umidade, fluxo e outras propriedades físicas (LANDIM e col., 1993; PODCZECK e col., 1993). O maior tamanho de partícula geralmente propicia melhor propriedade de fluxo; CM possui baixo teor de água e é utilizada para matérias-primas sensíveis à umidade; CM de alta densidade melhora a fluidez e a uniformidade do peso (WHEATLEY, 2000).

### 2.4 Estearato de magnésio

**Nome Químico:** octadecanoato de magnésio

**DCB:** 03577

**Número de registro CAS:** 557-04-0

**Sinonímia:** sal de magnésio do ácido octadecanóico.

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

Estearato de magnésio é um pó fino, branco, impalpável, de baixa densidade e volume, apresentando um fraco odor de ácido esteárico e sabor característico.

Estearato de magnésio é utilizado em cosméticos, alimentos, e em formulações farmacêuticas. É principalmente utilizado como lubrificante na fabricação de cápsulas e comprimidos em concentrações variam entre 0,25 – 0,5 %.

EM é incompatível com ácidos fortes, álcalis, e sais de ferro. Deve-se evitar a mistura com materiais fortemente oxidantes. EM não deve ser utilizado em produtos contendo ácido acetilsalicílico, algumas vitaminas e a maior parte dos sais de alcalóides.

O produto, largamente utilizado como adjuvante farmacêutico é geralmente considerado como não tóxico para administração oral, entretanto o consumo de grandes quantidades de EM pode resultar em algum efeito laxativo ou irritação das mucosas. EM é listado na GRAS; aceito como aditivo alimentar e é licenciado como componente para medicamentos não-parenterais no Reino Unido; incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (cápsulas orais, pós e comprimidos, comprimidos bucais e vaginais e preparações tópicas) (ALLEN e LUNER, 2000).

Estearato de magnésio é hidrofóbico e pode retardar a dissolução de fármacos administrados na forma farmacêutica sólida; a menor concentração possível é utilizada na maioria das formulações (HUSSAIN e col., 1992). A dissolução da cápsula é sensível tanto à quantidade de

estearato de magnésio na formulação quanto ao tempo de mistura; Altas quantidades de EM e longo tempo mistura pode resultar na formação de um pó hidrofóbico que não se dispersa após a dissolução da cápsula (MURTHY e SAMYN, 1977). O tempo de mistura em uma formulação contendo estearato de magnésio deve ser controlado (CHOWHAN e CHI, 1986a; CHOWHAN e CHI, 1986b)

## 2.5 Dióxido de Silício Coloidal

**Nome Químico:** Sílica

**Número de registro CAS:** 112945-52-5

**Sinonímia:** sílica coloidal, sílica altamente dispersal, Aerosil, Cab-O-Sil, Wacker HDK.

**Farmacopéias:** Européia e Americana.

Dióxido de silício coloidal é uma sílica cuja partícula tem o tamanho de aproximadamente 15 nm. É um pó branco-azulado, leve, inodoro, insípido e amorfo. Esse material é utilizado em formulações farmacêuticas, cosméticos e alimentos como adsorvente, lubrificante e agente de suspensão. Seu pequeno tamanho de partícula e grande área superficial tem a capacidade de melhorar as propriedades de fluxo de pós secos em inúmeros processos (ex.: compressão). É utilizado também como estabilizador de emulsões e como agente de suspensão em géis e preparações semi-sólidas. Dióxido de silício coloidal é higroscópico e deve ser mantido em recipiente bem fechado.

Aerosil é listado na GRAS, incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (cápsulas orais, suspensões e comprimidos, preparações transdérmicas e vaginais). Incluído também como componente de medicamentos não-parenterais, licenciado no Reino Unido. É incompatível com preparações de dietilstilbestrol. É considerado não-tóxico e não-irritante quando utilizado como adjuvante em preparações farmacêuticas de uso oral e tópico (MOREFIELD, 2000). Dióxido de silício coloidal aumenta a biodisponibilidade de acetazolamida e de hidroclorotiazida. (HOPFNER e col., 2002a) Durante sua manipulação deve ser evitada a sua inalação.

## 2.6 Fosfato de cálcio dibásico diidratado

**Nome Químico:** Fosfato bibásico de cálcio

**DCB:** 04278

**Número de registro CAS:** 7757-93-9

**Sinonímia:** ortofosfato de cálcio, fosfato monohidrogênio de cálcio, A-TAB, Di-cafos AN, Emcompress.

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

O fosfato de cálcio dibásico diidratado (FCD) é um pó branco ou cristalino, inodoro e sem sabor. É utilizado como adjuvante e como fonte de cálcio em suplementos nutricionais, também é empregado em cremes dentais por sua atividade dentifrícia. FCD é utilizado como adjuvante por sua propriedade de compactação e pelo bom fluxo apresentado. Possui atividade alcalinizante, sendo seu uso indicado para fármacos sem degradação ácida (que são absorvidos no intestino).

Fosfato de cálcio dibásico diidratado é largamente utilizado para produtos farmacêuticos de uso oral e é considerado como não-tóxico e não-irritante. É listado na GRAS. Incluída na lista de ingredientes inativos da FDA (cápsulas e comprimidos orais), licenciado como componente de medicamentos não-parenterais e parenterais na Europa e Estados Unidos, além de ser aceito como aditivo alimentar na Europa.

O fosfato de cálcio dibásico diidratado não deve ser utilizado em formulações que contenham tetraciclina (a tetraciclina pode quelar o cálcio), é incompatível com indometacina (EERIKÄINEN et al., 1991), ácido acetilsalicílico (LANDÍN et al., 1994), aspartamo (EL-SHATTAWY, 1981), ampicilina (EL-SHATTAWY, 1982a), cefalexina (EL-SHATTAWY e col., 1982b) e eritromicina (EL-SHATTAWY e col., 1982c). Devido ao seu caráter básico não deve ser utilizado com substâncias sensíveis ao pH alcalino.

## 2.7 Gelatina

**Nome Químico:** Gelatina

**DCB:** 04413

**Número de registro CAS:** 9000-70-8

**Sinonímia:** *gelatine*, Crodyne BY19, Pharmagel A, Pharmagel B, Vee Gee.

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

Gelatina é um termo genérico para uma mistura de frações protéicas purificadas que podem ser obtidas tanto por hidrólise ácida (gelatina tipo A) ou por hidrólise alcalina (gelatina tipo B) de colágeno animal, podendo ainda ser uma mistura dos dois tipos.

As frações protéicas consistem quase totalmente de aminoácidos unidos por ligações amida na forma de polímeros lineares, tendo seu peso molecular variando entre 15000-250000.

Gelatina é largamente utilizada em uma variedade de formulações farmacêuticas, entretanto é mais freqüentemente utilizada na fabricação de cápsulas de gelatina duras e moles.

Cápsulas de gelatina são formas de dosagem unitárias que são preenchidas com uma droga e são geralmente designadas para administração oral. Embora a gelatina seja pouco solúvel em água fria, a cápsula de gelatina se desintegrará no fluido gástrico rapidamente, liberando o seu conteúdo.

As cápsulas podem ser rígidas ou moles, sendo as cápsulas rígidas utilizadas em farmácias magistrais. A USP permite que a gelatina utilizada na fabricação de cápsulas contenha vários agentes de coloração (corantes), conservantes, e laurilsulfato de sódio. Os fabricantes podem ainda adicionar agentes enrijecedores como a sacarose.

Incluída no Guia de Ingredientes Inativos (*Inactive Ingredients Guide*) da FDA, como componente de medicamentos no Reino Unido.

Gelatina é um material anfótero e reage com ácidos e bases. Pelo seu caráter protéico, exibe as propriedades químicas deste material. Gelatina pode ser hidrolisada pela maioria dos sistemas proteolíticos e formar aminoácidos. Também pode reagir com aldeídos e açúcares aldeídicos, polímeros aniônicos e catiônicos, eletrólitos, íons metálicos, plastificantes, conservantes e tensoativos. É precipitada por álcool, clorofórmio, éter, sais de mercúrio, e ácido tânico e taninos. A gelatina de baixo peso molecular tem sido investigada pela capacidade de intensificar a dissolução de substâncias ativas administradas oralmente (KIMURA e col., 1991).

Em geral o uso de gelatina em formulações orais é considerado como material não-tóxico e não-irritante. Entretanto há raros relatos de cápsulas de gelatina que aderiram ao epitélio do esôfago, o que pode causar irritação local (PRICE e KIBBE, 2000).

Restrições alimentares ou de fundo religioso conduziram ao surgimento de novos materiais de constituição dos invólucros de cápsulas rígidas, como derivados de celulose (hipromelose) e polissacarídeos obtidos por fermentação microbiana (pululanos) (PETROVICK, 2005)

## 2.8 Lactose

**Nome Químico:**  $\alpha$ - $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glicopiranosose anidra

**DCB:** 05144, lactose anidra [05145], lactose monoidratada [05146]

**Número de registro CAS:** 63-42-3

**Sinonímia:** 4( $\beta$ -D-galactosídeo)-D-glucose, açúcar do leite, *saccharum lactis*, Fast-flo, Lactochem, Microtose, Pharmatose, Tablettose, Zeparox.

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Internacional, Britânica, Japonesa e Americana.

Lactose é constituída de partículas cristalinas ou pó branco, é inodora e possui um sabor levemente doce. Várias formas diferentes de lactose estão disponíveis no mercado:  $\alpha$ -lactose anidra,  $\alpha$ -lactose monoidratada, e numa menor proporção  $\beta$ -lactose anidra, que tipicamente contém 70 % de  $\beta$ -lactose anidra e 30 % de  $\alpha$ -lactose anidra. A  $\alpha$ -Lactose pode conter uma pequena quantidade de forma  $\beta$ .

Lactose é largamente utilizada como diluente para cápsulas. Existem vários tipos diferentes de lactose comercialmente disponíveis com diferentes propriedades físicas, como tamanho de partícula e características de fluxo, o que permite a seleção do material mais adequado para a o tipo de aplicação desejada.

Incluída no guia de ingredientes inativos da FDA (injetáveis IV, cápsulas e comprimidos) e como componente de medicamentos não-parenterais e parenterais no Reino Unido. As reações adversas à lactose são geralmente atribuídas a intolerância específica, que ocorre com pessoas com deficiência da enzima intestinal lactase (PRAY, 1990). A lactose não é digerida e pode trazer sintoma clínicos como dor abdominal, diarreia, distensão abdominal e flatulência. Lactose, portanto deve ser evitada por pessoas com intolerância à lactose e por diabéticos.

Reação do tipo Maillard pode ocorrer entre lactose e compostos com amina primária. É incompatível com aminoácidos, fluoxetina (WIRTH e col., 1998), sertralina, imipramina, hidróxi-triptofano, amitriptilina, clomipramina, antibióticos aminoglicosídeos (amicacina, frameticina, neomicina, tobramicina, gentamicina, e estreptomycin), aminofilina (HARTAUER e GUILLORY, 1991) e anfetaminas (BLAUG e HUANG, 1972) como femproporex e mazindol. A isoniazida interage quimicamente com a lactose, conforme demonstrado em análises calorimétricas e espectrofotométricas (VELAZQUEZ ARMIJO e col., 2004).

## 2.9 Manitol

**Nome Químico:** D-manitol

**DCB:** 05492

**Número de registro CAS:** 69-65-8

**Sinonímia:** D-manitol, *mannite*, *manna-sugar*, Pearlitol

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Britânica, Japonesa e Americana.

Manitol é um pó branco, cristalino, não-higroscópico e inodoro. Possui um sabor doce, aproximadamente tão doce quanto a glicose, e metade do poder adoçante da sacarose, além de conferir uma sensação refrescante na boca. Manitol é geralmente utilizado nas formulações farmacêuticas como diluente (10-90 % p/p) em comprimidos e cápsulas, onde, por não ser um produto higroscópico, pode ser formulado com ativos sensíveis à umidade. Manitol também é empregado para prevenir o espessamento em suspensões aquosas de hidróxido de alumínio (<7% p/v).

Manitol é listado na GRAS, incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (uso parenteral, intramuscular, intravenoso e subcutâneo, além de cápsulas e comprimidos orais bucais e sublinguais). Aceito para uso como aditivo alimentar na Europa e incluído como componente de medicamentos não-parenterais e parenterais no Reino Unido.

Administrado oralmente, manitol não é significativamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mas, em altas doses, pode causar diarreia (MAKINEN, 1984; BÄR, 1985.) A quantidade de manitol utilizada como adjuvante é consideravelmente menor do que a utilizada na terapêutica (diurético osmótico) e é, conseqüentemente associada a uma menor incidência de reações adversas. Entretanto reações de hipersensibilidade podem ocorrer quando manitol é utilizado como adjuvante.

Manitol pode formar complexos com alguns metais (Fe, Al e Cu) (ARMSTRONG e REIER, 2000). Manitol demonstrou reduzir a biodisponibilidade de cimetidina quando comparada com sacarose (ADKIN e col., 1995). Este poliol pode provocar interação física com a isoniazida, conduzindo à formação de produto eutético (VELAZQUES ARMIJO e col., 2004)

## 2.10 Povidona

**Nome Químico:** 1-etenil-2-pirrolidinona

homopolímero

**DCB:** 07289

**Número de registro CAS:** 9003-39-8

**Sinonímia:** poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno], polividona, polivinilpirrolidona, PVP, polímero 1-vinil-2-pirrolidinona, Kollidon, Plasdone,.

**Farmacopéias:** Européia, Internacional, Japonesa, Polonesa e Americana.

Sob o termo povidona encontra-se uma gama de adjuvantes farmacêuticos, que se diferenciam entre si, principalmente, pelo grau de polimerização e relacionamento entre as cadeias poliméricas (ligadas ou isoladas). A povidona é um pó fino higroscópico, branco a branco-creme, inodoro ou quase inodoro. Povidona com as denominações contendo a letra K seguida de números iguais ou menores que 30 são encontrados na forma de esférica e a povidona K-90 e valores maiores são encontrados na forma de lenticular.

Embora a povidona seja utilizada em uma variedade de formulações farmacêuticas ela é primariamente empregada em formas farmacêuticas sólidas. Dependendo de sua estrutura química, é adicionada como desintegrante (YEN e col., 1997) e tem mostrado melhorar a dissolução de substâncias pouco solúveis em água de formas farmacêuticas sólidas (IWATA e UEDA, 1996). Povidona é também utilizada como agente suspensor, estabilizante ou espessante em suspensões orais, tópicas e em soluções. A solubilidade de fármacos pouco solúveis como o norfloxacino pode ser aumentada através de mistura com povidona (KALINKOVA, 1999).

Povidona pode formar adutos moleculares em solução com sulfatiazol, salicilato de sódio, ácido salicílico, fenobarbital, e taninos. A eficácia de alguns conservantes, por exemplo, timerosal, pode ser afetada através da formação de complexos com a povidona. Além disso, pode formar complexos com resorcinol, e aminofenazona (HOEPFNER e col., 2002b)

Povidona é geralmente utilizada como adjuvante, particularmente em comprimidos e soluções orais. Quando consumida oralmente, povidona pode ser considerada essencialmente não-tóxica, pois não é absorvida pelo trato gastrointestinal ou mucosas (WESSEL e col., 1971)

PVP é aceita na Europa como aditivo alimentar em certas aplicações. Incluída no Guia de ingredientes Inativos da FDA (injetáveis IM e IV, preparações oftálmicas, cápsulas, pastilhas, grânulos, suspensões, comprimidos e

comprimidos sublinguais, preparações tópicas e vaginais) e é licenciada como componente de medicamentos não-parenterais no Reino Unido (KIBBE, 2000).

### 2.11 Talco

**Nome Químico:** Talco

**DCB:** 08264

**Número de registro CAS:** 14807-96-6

**Sinonímia:** Pó de talco, Magsil, Magsil star, Puralc.

**Farmacopéias:** Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

Talco é um silicato de magnésio hidratado e purificado, podendo também conter silicato de alumínio e ferro. Esse adjuvante já foi largamente utilizado em formulações sólidas orais como lubrificante (em especial como antiaderente) e diluente, entretanto o seu uso não é comum atualmente como diluente, sendo empregado no desenvolvimento de produtos de cedência modificada, pois tem a capacidade de retardar a dissolução de muitos fármacos.

Aceito no Reino Unido como aditivo alimentar somente quando utilizado em corantes e incluído como componente de medicamentos não-parenterais. Incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (comprimidos orais, cápsulas e comprimidos, preparações retais e tópicas).

Talco é incompatível com compostos de amônio quaternário. Após a ingestão oral talco não é absorvido de forma sistêmica, podendo assim ser considerado um material essencialmente não tóxico (KIBBE, 2000). Entretanto, talco contaminado com asbestos pode ser carcinogênico para humanos, devendo o talco para uso farmacêutico ser livre de asbestos (IARC, 1987).

### 3 Edulcorantes e adoçantes

Os edulcorantes e adoçantes têm por finalidades conceder um sabor doce ou mascarar o sabor desagradável em soluções, suspensões e xaropes, atuando na aceitabilidade do medicamento pelo paciente. Entretanto esses adjuvantes podem causar reações adversas à população.

### 3.1 Aspartamo

**Nome Químico:** N- $\alpha$ -L-aspartil-L-fenilalanina 1-metil éster

**DCB:** 00900

**Número de registro CAS:** 22839-47-0

**Sinonímia:** aspartame, ácido 3-amino-N-( $\alpha$ -carbóxi-fenetil)succinâmico N-metil éster, ácido 3-amino-N-( $\alpha$ -carbonilfenetil)succinâmico, APM, aspartil fenilamina metil éster, metil N- $\alpha$ -L-aspartil-L-fenilalaninato, Equal, NutraSweet, Sanecta, SC-18862, Tri-Sweet, Canderel.

**Farmacopéias:** Européia e Americana.

Aspartamo é encontrado como um pó cristalino, fino, branco, quase sem odor, com um intenso sabor doce (poder edulcorante ~ 200). É utilizado como intenso adoçante em bebidas, produtos alimentícios, adoçantes e em preparações farmacêuticas incluindo comprimidos, misturas de pós e preparações vitamínicas (xaropes isentos de açúcar ou soluções/suspensões isentas de açúcar)

Experimentos por calorimetria exploratória diferencial (DSC) com adjuvantes para compressão direta sugerem que aspartamo é incompatível com fosfato dibásico de cálcio e também com estearato de magnésio (EL-SHATTAWY, 1981). Reações entre aspartamo e polióis também são conhecidas.

Aspartamo é listado na GRAS, incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (pó oral para reconstituição). Aceito para uso como aditivo alimentar na Europa e incluído como medicamento não parenteral no Reino Unido. É geralmente considerado como material não tóxico, entretanto deve-se ter cuidado no seu uso devido a formação de metabólitos potencialmente tóxicos como metanol, ácido aspártico e fenilalanina. Dessas substâncias, somente a fenilalanina é produzida em quantidade suficiente, com níveis normais de ingesta de aspartamo, para causar preocupação. No indivíduo saudável a fenilalanina produzida é inofensiva, contudo o uso do aspartame deve ser evitado para pacientes com fenilcetonúria (GOLIGHTLY e col., 1988).

A quantidade aceita como ingesta diária de aspartamo pela Organização Mundial da Saúde (WHO) é de 40 mg/kg de peso corporal e de dicetopiperazina (uma impureza encontrada no aspartamo) é de 7,5 mg/kg de peso corporal (BUTCHKIO e KOTSONIS, 1989).

Muitos efeitos adversos têm sido relacionados ao consumo de aspartamo, principalmente em indivíduos que ingerem uma grande quantidade de bebida (mais que 8 litros por dia) com aspartamo. As reações adversas relatadas incluem: dores de



cabeça (SCHIFFMAN e col., 1987), congestão, sintomas gastrintestinais e dermatológicos (RUSSEL e THURGOOD, 2000a).

### 3.2 Ciclamato de sódio

**Nome Químico:** N-cicloexilsulfamato de sódio

**DCB:** 01995

**Número de registro CAS:** 139-05-9

**Sinonímia:** sal monossódico do ácido cicloexilsulfâmico, cicloexanossulfamato de sódio, Assugrin, Sucaryl sódico, Sucrosa.

**Farmacopéias:** Européia.

Ciclamato de sódio (CS) é um pó cristalino branco, sem odor (ou quase), com um intenso sabor doce (poder edulcorante ~ 15-30). É utilizado como agente adoçante em formulações farmacêuticas, alimentos, bebidas e adoçantes de mesa. Em soluções diluídas (~ 0,17 % p/v) o poder edulcorante é aproximadamente 30 vezes o do açúcar. Entretanto em altas concentrações o sabor doce é reduzido e, a uma concentração de 0,5 % p/v, percebe-se um sabor amargo residual. Ciclamato de sódio realça o sabor e pode ser usado para mascarar sabores desagradáveis. CS é utilizado geralmente em combinação com sacarina.

Há controvérsia sobre a segurança do ciclamato de sódio, o qual, em 1970, foi banido de diversos países como Estados Unidos e Reino Unido (WEIRAUCH e DIEHL, 2004). Esta decisão resultou de um estudo que sugeria que ciclamato poderia causar câncer de bexiga em ratos. O estudo, entretanto, foi criticado por envolver altas doses de ciclamato administrado com sacarina, substância sobre a qual há controvérsia sobre a sua segurança (vide Sacarina).

Ciclamato é aceito como adoçante para produtos alimentícios na Europa, é licenciado como medicamento não parenteral no Reino Unido. O uso do ciclamato nos Estados Unidos não é permitido atualmente, entretanto essa posição está sob revisão (FDA, 1989)

Poucas reações adversas são atribuídas ao ciclamato, contudo seu uso tem sido associado a exemplos de dermatites fotossensíveis (RUSSEL e THURGOOD, 2000b).

### 3.3 Sacarina sódica

**Nome Químico:** 1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido

**DCB:** 07851

**Número de registro CAS:** 81-07-2

**Sinonímia:** 1,2-benzisotiazolin-3-ona 1,1-dióxido, sulfimida benzóica, benzossulfimida, 1,2-diidro-2-cetobenzisossulfonazol, 2,3-diidro-3-oxobenzisossulfonazol, *o*-sulfobenzimida, ácido *o*-sulfobenzóico imida, Garantose, Glucid, gluside, Hermesetas, Sacarina, Saccarina, Sacarinol, Sacarínose, Sacarol, Saxin, Sykose, Zaharina.

**Farmacopéias:** Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

Sacarina sódica (SC) ocorre como pó cristalino branco, tem um intenso sabor doce (poder edulcorante ~ 300-500), com um resíduo metálico que, em doses usuais, pode ser detectado por aproximadamente 25 % da população. Sacarina é um adoçante utilizado em bebidas, produtos alimentícios, adoçantes de mesa, e produtos de higiene oral e formulações farmacêuticas. Nessas formulações é utilizada em concentrações de 0,02 a 0,5 % (m/V). SC pode ser utilizada para mascarar sabores desagradáveis ou realçar os sistemas de sabor.

Aceita para uso como adoçante em alimentos na Europa, sacarina sódica também é licenciada como medicamento não parenteral no Reino Unido. Incluída no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (preparações bucais e dentais, injetáveis IM e IV, preparações orais e tópicas).

Há uma considerável controvérsia a respeito da segurança da sacarina sódica nos últimos anos (WEIRAUCH e DIEHL, 2004), contudo atualmente é considerada como segura. A WHO indica um valor diário para ingesta de sacarina de 2,5 mg/kg de peso corporal. No Reino Unido, o *Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products, and the Environment* (COT) aceita uma dose diária de 50 mg/kg de peso corporal (RUSSEL e THURGOOD, 2000c).

Por ser um derivado do tolueno

### 3.4 Sacarose

**Nome Químico:**  $\beta$ -D-frutofuranosil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo

**DCB:** 07854

**Número de registro CAS:** 57-50-1

**Sinonímia:**  $\alpha$ -D-glicopiranosil- $\beta$ -D-frutofuranosídeo, açúcar, açúcar refinado, açúcar-de-cana, açúcar de beterraba.

**Farmacopéias:** Brasileira, Européia, Internacional, Japonesa e Americana.

Sacarose ocorre como cristais sem odor ou como pó cristalino branco, inodoro e com sabor doce. É

largamente utilizada em formulações farmacêuticas de uso oral. Xarope de sacarose contém de 50 a 85 % de sacarose. Na forma de pó, sacarose pode servir como aglutinante seco ou como material de carga e enchimento em comprimidos mastigáveis ou pastilhas. Comprimidos que contém grande quantidade de sacarose dificilmente apresentam problemas desintegração.

A co-precipitação dos ésteres de sacarose com fármacos hidrofóbicos como a nifedipina pode aumentar a dissolução destas substâncias ativas (NTAWUKULILYAYO e col., 1993), a sacarose neste caso age como um carreador solúvel em água molhando os fármacos insolúveis.

Xaropes de sacarose são amplamente utilizados como veículos em formulações orais líquidas para melhorar a palatabilidade, a viscosidade ou agindo como conservante (a 85 % m/m de sacarose) da formulação. Sacarose é considerada não tóxica, biodegradável, e possui boas propriedades emulsionantes. Palmitato e estearato de sacarose são utilizados para estabilizar suspensões de fármacos como o paracetamol.

Sacarose é listada na GRAS e incluída no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (cápsulas orais, soluções xaropes e comprimidos). Aceito para uso como aditivo alimentar e incluído como componente de medicamentos parenterais e não-parenterais no Reino Unido. O uso da sacarose deve ser controlado para pacientes diabéticos (ARMSTRONG e col., 2000). Além disto, é cariogênica e, portanto desaconselhável em preparações pediátricas (FARIAS, 2004).

### 3.5 Esteviosídeo

**Nome químico:** Ácido 13-[(2- $\alpha$ -D-glicopiranosil- $\alpha$ -D-glicopiranosil)-óxi]caur-16-en-18-óico  $\beta$ -D-glicopiranosil éster

**Número de registro CAS:** 57817-89-7

**Sinonímia:** steviosídeo

**Farmacopéias:** Brasileira

A estévia é uma planta com origem na América do Sul, utilizada por séculos como adoçante natural. Seu uso tem sido avaliado como adoçante em testes com animais. Em humanos, estévia é muito utilizada como adoçante em programas de controle de peso. Seu principal componente, um heterosídeo triterpeno *ent*-caurano, apresenta-se na forma de cristais higroscópicos com poder edulcorante em torno de 300 e sabor residual marcante (HOEPFNER e col., 2002b). Os japoneses são os maiores consumidores de estévia e a utilizam para substituir outros adoçantes (como aspartamo e sacarina).

Os componentes da estévia, como esteviol, isosteviol e glicosteviol, demonstraram ser capazes de diminuir a produção de glicose em ratos. O uso oral de extrato de estévia em combinação com *Chrysanthemum* (crisântemo) para tratar a hiperglicemia tem sido discutido. Estévia também demonstrou possuir atividade vasodilatadora em animais (ratos) normais e hipertensos (MELIS, 1996). A estévia produziu o decaimento da pressão arterial e aumentou o efeito diurético em ratos (MELIS, 1995).

Adoçantes a base de estévia não são permitidos nos Estados Unidos, sendo seu uso aceito somente como aditivo alimentar. A estévia também não pode ser comercializada como alimento ou produto alimentício no Reino Unido e nos países pertencentes à União Européia, pois, segundo estes países não existem estudos suficientes para embasar o uso seguro de estévia ou do esteviosídeo como substituto da sacarose (EC/SCF, 1999; WHO, 1999), além disso, grande parte dos estudos realizados com estévia não descrevem adequadamente a composição do extrato (ACNFP, 1998).

No Brasil a estévia encontra-se inscrita na F. Bras. (BRASIL, 2004). O emprego de extratos desta planta e do esteviosídeo em alimentos é regulamentado, apresentando limites máximos que variam de 0,045 a 0,6 g % (BRASIL, 2001).

### 4 Adjuvantes para soluções, suspensões e xaropes

Os adjuvantes utilizados em soluções, suspensões e xaropes podem ser solubilizantes, conservantes, e produtos para corrigir o pH das formulações (hidrizantes). Esses adjuvantes, apesar de muito utilizados, podem causar reações adversas e de sensibilidade nos pacientes.

#### 4.1 Propilenoglicol

**Nome Químico:** 1,2-propanodiol

**DCB:** 07455

**Número de registro CAS:** 57-55-6

**Sinonímia:** 1,2-diidróxi-propano, 2-hidróxi-propanol, metil etileno glicol, metil glicol, propano-1,2-diol.

**Farmacopéias:** Européia, Japonesa e Americana.

Propilenoglicol é um líquido límpido, transparente, viscoso, praticamente inodoro, possui um sabor doce, levemente picante. É largamente utilizado como solvente e conservante em uma variedade de formulações farmacêuticas. É um solvente geral, melhor que a glicerina e dissolve uma grande variedade de substâncias, como corticoesteróides, fenóis, vitaminas A e D, diversos alcalóides e anestésicos locais.

Propilenoglicol é listado na GRAS e incluída no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (injeções IM e IV, inalações, preparações dentais, oftálmicas, orais, retais, tópicas e vaginais). Aceito para uso como aditivo alimentar e incluído como componente de medicamentos parenterais e não-parenterais no Reino Unido.

Propilenoglicol é incompatível com agentes oxidantes como permanganato de potássio. É geralmente considerado como substância não-tóxica, entretanto, quando administrado em grandes volumes pode ser associado a efeitos adversos no sistema nervoso central, mais comumente em crianças e neonatos (ARULANANTHAM e GENEL, 1978). Outras reações adversas relatadas são efeitos cardiovasculares, tonturas, hiperosmolaridade e acidose láctica, que ocorre mais freqüentemente em paciente com dano renal.

A Organização Mundial da Saúde aceita uma ingestão diária de propilenoglicol de até 25 mg/kg de peso corporal. Formulações contendo 35 % de propilenoglicol podem causar hemólise em humanos (DANDIKER, 2000).

#### 4.2 Ácido Cítrico

**Nome Químico:** ácido 2-hidróxi-1,2,3-propano-tricarboxílico

**DCB:** 00134

**Número de registro CAS:** 77-92-9

**Sinonímia:** ácido 2-hidróxi-propano-1,2,3-tricarboxílico, *acidum citricum*,

**Farmacopéias:** Européia, Japonesa e Americana.

Ácido cítrico ocorre como cristais translúcidos, sem coloração, ou como pó cristalino branco, com forte sabor ácido. Em sua forma monoidratada ou anidra é largamente utilizado em preparações farmacêuticas e em produtos alimentícios para ajuste de pH de soluções.

Ácido cítrico é incompatível com tartarato de potássio, álcalis e carbonatos alcalino-terrosos, bicarbonatos e acetatos. É incompatível também com bases, nitratos e agentes oxidante e redutores. A sacarose nos xaropes pode ser cristalizada na presença de ácido cítrico.

Ácido cítrico pode aumentar a absorção intestinal de alumínio em pacientes renais (que utilizam compostos de alumínio para controlar a absorção de fosfato), o que pode levar a um perigoso aumento dos níveis séricos de alumínio. O uso de compostos contendo ácido cítrico deve ser evitado por pacientes com doença renal.

Ácido cítrico é listado na GRAS, incluído no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (inalações, IM, IV e outros injetáveis, preparações oftálmicas, orais,

vaginais e tópicas, cápsulas, soluções, suspensões e comprimidos). A forma anidra é aceita para uso como aditivo alimentar na Europa e incluído como componente para medicamentos não-parenterais no Reino Unido (AMIDON, 2000).

#### 4.3 Benzoato de sódio

**Nome Químico:** benzoato sódico

**DCB:** 01157

**Número de registro CAS:** 532-32-1

**Sinonímia:** sal sódico do ácido benzóico, *natrii benzoas*.

**Farmacopéias:** Européia, Japonesa e Americana.

Benzoato de sódio (BS) é encontrado como pó higroscópico granular ou cristalino, é inodoro ou com um leve odor de benzoína e tem um desagradável sabor doce-salino. É utilizado primariamente como conservante em medicamentos, alimentos e cosméticos, a uma concentração de 0,02 a 0,5 % em medicamentos orais. Benzoato de sódio é utilizado em algumas circunstâncias em preferência ao ácido benzóico em razão de sua maior solubilidade. Entretanto, em algumas aplicações pode conceder um sabor desagradável à formulação.

Benzoato de sódio é incompatível com compostos quaternários, gelatina, com sais de ferro, de cálcio e de metais pesados como prata e mercúrio. A atividade conservante pode ser reduzida por interações com caulim e tensoativos não-iônicos. Sintomas de toxicidade sistêmica de benzoato de sódio são similares aos dos salicilatos. Apesar da administração oral de forma livre do ácido poder causar irritação gástrica, grandes quantidades de BS são bem toleradas (ex.: 6 g em 200 mL de água). Reações adversas ao BS como adjuvante incluem anafilaxia e urticária, entretanto esta última não é confirmada por outros estudos (LATHI e HANNUKSELA, 1981)

Benzoato de sódio é listado na GRAS e incluída no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (preparações dentais, tópicas e retais, injetáveis IM e IV, cápsulas orais, soluções e comprimidos). Aceito para uso como aditivo alimentar na Europa e incluído como componente de medicamentos de aplicação não parenteral no Reino Unido. A WHO aceita uma ingestão diária total de benzoatos, calculados como ácido benzóico, de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal (WELLER, 2000)

#### 4.4 Parabenos

**Nomes químicos:** Metil 4-hidróxi-benzoato (metilparabeno); propil 4-hidróxi-benzoato (propilparabeno).

**DCB:** metilparabeno [05809]; propilparabeno [07461]

**Número de registro CAS:** 99-76-3 (metilparabeno); 94-13-3 (propilparabeno).

**Sinonímia:** metilparabeno: ácido 4-hidróxi-benzóico metil éster, ácido metil éster, metil hidróxi-benzoato, *methylis parahydroxybenzoas* Methil Parasept, Nipagin M, Solbrol M, Tegosept M; propilparabeno: ácido 4-hidróxi-benzóico propil éster, ácido propil éster, propil hidróxibenzoato, *propylis parahydroxybenzoas*. Nipasol M, propagin, Propiyl chemoset, Propyl parasept, Solbrol P, Tegonsept P.

**Farmacopéias:** Européia, Japonesa e Americana.

Metil e propilparabeno ocorrem como pós brancos cristalinos. Metilparabeno é inodoro ou quase inodoro possuindo um leve sabor ardente. Propilparabeno é inodoro e não possui sabor.

Os parabenos são amplamente utilizados como conservantes em cosméticos, alimentos, e formulações farmacêuticas (geralmente combinação de metil e propilparabeno). Esses conservantes possuem um bom espectro de atividade antimicrobiana e são ativos em uma faixa larga de pH, sua atividade antimicrobiana é mais efetiva quando utilizados conjuntamente.

Metilparabeno e propilparabeno estão contidos na *GRAS Direct Food Substances* nos Estados Unidos a concentrações de 0,1 %. Aceitos como aditivos alimentares na Europa e incluídos nos medicamentos licenciados no reino Unido. São incluídos no Guia de Ingredientes Inativos da FDA (injetáveis IM, IV e subcutâneos, preparações oftálmicas, cápsulas orais, comprimidos, soluções e suspensões, preparações retais e vaginais). Os parabenos podem causar reações de hipersensibilidade de tipo dermatite de contato tardio, mais comumente quando utilizados topicamente mas também podem ocorrer quando administrados oralmente.

Foram relatadas incompatibilidades dos parabenos com substâncias como bentonita, trissilicato de magnésio, talco, alginato de sódio, óleos essenciais, sorbitol e atropina (RIEGER, 2000).

#### 5. Corantes

Corantes são amplamente utilizados em alimentos, bebidas, cosméticos e formulações farmacêuticas. A função principal dos corantes nos medicamentos é conceder determinada coloração à formulação, adequando-a a características

organolépticas complementares ou encobrendo defeitos visuais, melhorando a aparência e aumentando a aceitabilidade do produto.

Os corantes utilizados nas cápsulas de gelatina (ex.: dióxido de titânio) também podem ser úteis para proteger produtos sensíveis à luz, auxiliar o paciente a distinguir produtos de aparência similar, além de garantir a homogeneidade de misturas pós.

Os corantes podem ser classificados de diversas formas, mas a classificação mais usual é que simplesmente os separa em corantes solúveis em água (utilizados em soluções, suspensões e xaropes) e os insolúveis em água (pigmentos) muito utilizados em comprimidos revestidos.

Os corantes mais utilizados para produtos orais (tabela 1) são: dióxido de titânio, eritrosina, indigotina, óxido vermelho de ferro, óxido amarelo de ferro, óxido preto de ferro, amarelo crepúsculo, ponceau 4R, tartrazina e negro de fumo. Destes tartrazina, amarelo crepúsculo, ponceau 4R, negro de fumo, sais de ferro e dióxido de titânio são autorizados pela Comunidade Européia para uso em produtos farmacêuticos. Dióxido de titânio, eritrosina, amarelo crepúsculo, indigotina e tartrazina são corantes aceitos pela FDA para uso em medicamentos orais (FDA, 2005)

As preocupações com a segurança dos corantes nas formulações farmacêuticas geralmente provêm de efeitos adversos relatados como resultado do uso difundido de corantes nos alimentos. Apesar da revisão contínua através dos anos, por órgãos como a FDA, e liberação de listagens de corantes permitidos, geralmente considerados livres de efeitos tóxicos mais sérios, um número de corantes, atualmente em uso, tem sido associados a efeitos adversos, embora em um número pequeno de pessoas. Alguns corantes foram restritos ou banidos em alguns países, entretanto os mesmos corantes têm seu uso permitido em outros países.

Eritrosina (FD&C red #3) foi excluída da lista de corantes permitidos nos Estados Unidos desde 1990, pois estudos em ratos sugeriram que este corante seria carcinogênico. Entretanto como não foi considerado um risco imediato à saúde da população, o uso de eritrosina foi permitido até que se concluam os estudos (HOGAN, 2005).

Tartrazina (FD&C yellow #5) é suspeita de causar reações alérgicas (como asma brônquica). Nos Estados Unidos produtos contendo este corante devem trazer uma advertência no rótulo: "Este produto contém tartrazina (FD&C yellow #5) que pode causar reações alérgicas (incluindo asma brônquica)". Embora a incidência de sensibilidade à tartrazina na população seja baixa, ela

freqüentemente ocorre em indivíduos que possuem hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (FDA, 2004).

Tabela 1. Corantes mais utilizados para produtos orais

Nome comum	CI <sup>1</sup>	CAS <sup>2</sup>	EC <sup>3</sup>	Nome na FDA	Farm <sup>4</sup>
Dióxido de titânio	77891	13463-67-7	E171	Titanium dioxide	Eur, J, USA
Eritrosina	45430	16423-68-0	E 127	FD&C red # 3	Fr, Bras
Indigotina	73015	860-22-0	E 132	FD&C blue # 2	Bras
Amarelo crepúsculo	15985	2783-94-0	E 110	FD&C yellow # 6	Fr, Bras
Ponceau 4R	16244	2611-82-7	E 124		Fr, Bras
Tartrazina	12077	1934-21-0	E 102	FD&C yellow # 5	Fr, Bras
Negro de fumo	77266	2519-30-4	E 153	Black PN, Brilhant black	Fr
Óxido vermelho de ferro	77491	977053-38-5 1345-25-1	E 172	Iron oxides synthetic	Fr, I e USA
Óxido amarelo de ferro	77492	977053-38-5	E 172	Iron oxides synthetic	Fr, I USA
Óxido preto de ferro	77491	977053-38-5	E 172	Iron oxides synthetic	Fr

<sup>1</sup> Colour Index; <sup>2</sup> Chemical Abstracts Service; <sup>3</sup> European Community; <sup>4</sup> Farmacopéias

## 6 Conclusão

Por muito tempo, muita atenção foi dada à segurança, eficácia e qualidade dos fármacos, mas somente recentemente emergiu a necessidade de verificar não só a qualidade e o desempenho, mas também a segurança dos adjuvantes. O problema não é tão simples se for considerado que países da Europa, bem como os Estados Unidos e o Japão têm em uso mais de mil excipientes de várias origens, de estrutura mais ou menos complexas, pertencendo a diferentes classes químicas.

Esta subestimação da segurança dos adjuvantes é consequência do fato de que os primeiros excipientes eram provenientes da indústria de alimentos e assim considerados 'seguros', ou então eram utilizados em produtos farmacêuticos que estavam na terapêutica durante muito tempo.

Entretanto essas substâncias então chamadas 'inertes' podem algumas vezes interagir com as substâncias ativas. Essas reações podem ser desejáveis, como aumentar a solubilidade do fármaco, mas podem ser ainda indesejáveis, participando de interações químicas ou físicas com o fármaco podendo comprometer a qualidade ou performance do medicamento.

Os adjuvantes podem também induzir reações de hipersensibilidade, como é o caso dos parabenos e da tartrazina, ou ainda não podem ser ingeridos por alguns indivíduos que apresentam intolerância a determinadas substâncias como lactose, aspartame e sacarose. Os adjuvantes não são descritos nos rótulos dos produtos provenientes de farmácias magistrais o que pode agravar a situação, pois praticamente impossibilita o paciente de perceber a presença destes na formulação.

Ao farmacêutico é importante conhecer a natureza química e física dos adjuvantes e as interações que esses apresentam com os fármacos, para que possa escolher as substâncias auxiliares mais adequadas a cada formulação, evitando associar fármacos e adjuvantes cuja interação seja conhecida.

É preciso monitorar a toxicidade dos adjuvantes e fornecer informações sobre os componentes não medicinais nas embalagens, folhetos informativos aos pacientes e aos prescritores, para que, conhecendo estas informações se possam prevenir as reações adversas e de sensibilidade relacionadas aos adjuvantes.

## 7 Referências

- ACNFP – Advisory Committee on Novel Foods and Process. **Evaluation of *Stevia rebaudiana* Bertoni as a novel food**, 1998. Disponível em: <<http://archive.food.gov.uk/maff/archive/food/novel/stevreb.htm>>. Acesso em: 8.11.2005.
- ADKIN D.A.; DAVIS, S.S.; SPARROW, R.A.; HUCKLE, P.D.; WILDING I.R. The effect of mannitol on the oral bioavailability of cimetidine. **Journal of Pharmaceutical Science**, v.84, n. 12, p. 1405-1409, 1995.*Abstract*.
- ALLEN, L.V.; LUNER P.E. Magnesium stearate. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 305-308.
- AMIDON, G.E. Citric acid monohydrate. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 140-142.
- ARMSTRONG, N.A.; FAZZI, A.A.; KIBBE, A.H. Sucrose. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 539-543.
- ARMSTRONG, N.A.; REIER G.E. Mannitol. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 324-328.
- ARULANANTHAM, K.; GENEL, M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. **Journal of Pediatrics**, v.93, n.3, p.515-516, 1978.*Abstract*.
- BAASKE D.M., DEMAY J.F., LATONA C.A., et al. Stability of nicardipine hydrochloride in intravenous solutions. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 53, p.1701-1705, 1996.
- BÄR, A. Safety assessment of polyol sweeteners – some aspects of toxicity. **Food Chemistry**, v. 8, n. 3, p.231-241, 1985.
- BLAUG, S.M.; HUANG, W. Interaction of dextroamphetamine sulfate with spray-dried lactose. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, p.1770-1775, 1972.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Glossário de definições legais**. Disponível em <[www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario\\_a.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_a.htm)>. Acesso em 19.9.2005a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 111, de 29 abr. 2005. Adota nova lista das Denominações Comuns Brasileiras. **Diário Oficial da União**, 16 5. 2005b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 222, de 29 jul. 2005. Aprova a 1<sup>o</sup> Edição do Formulário Nacional. **Diário Oficial da União** de, 15.8.2005c.
- BUTCHKIO, H.H.; KOTSONIS, F.N. Acceptable daily intake vs. actual intake: the aspartame example. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 10, n.3, 1991.*Abstract*.
- CABLE, C.G. Sodium bicarbonate. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 474-477.
- CHOWHAN, Z.T.; CHI, L.H. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing III: solid state properties and their effect on drug dissolution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, p. 534-541, 1986a.
- CHOWHAN, Z.T.; CHI, L.H. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing VI: role of lubricants and their effect on *in vitro* dissolution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, p. 542-545, 1986b.
- CURI, R.; ALVAREZ, M.; BAZZOTE, R.B.; BOTION, L.M., GODOY, J.L.; BRACHT, A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.19, n.6, p.771-774, 1986.
- DANDIKER, Y. Propylene glycol In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 442-444.
- EC/SCF- European Commission/Scientific Committee on Food. **Opinion on *Stevia rebaudiana* Bertoni plants and leaves**, 17/06/1999. Disponível em: <[http://www.europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/scf/index\\_en.html](http://www.europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/scf/index_en.html)>. Acesso em: 19.10.2005.
- EERIKÄINEN, S.; YLIRUUSI, J.; LAAKSO, R. The behavior of the sodium salt of indomethacin in the cores of film-coated granules containing various fillers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 71, p.201-211, 1991.
- EL-SHATTAWY, H.E.; PECK, G.E.; KILDSIG, D.O. Aspartame direct compression excipients:

preformulation stability screening using differential scanning calorimetric. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.7, p.605-619, 1981. *Abstract*.

EL-SHATTAWY, H.E. Ampicilin - direct compression excipients: preformulation stability screening using differential scanning calorimetric. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.8, n.6, p.816-831, 1982.

EL-SHATTAWY, H.E.; PECK, G.E.; KILDSIG, D.O. Cephalexin 1 - direct compression excipients: preformulation stability screening using differential scanning calorimetric. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.8, n.6, p.897-909, 1982a.

EL-SHATTAWY, H.E.; PECK, G.E.; KILDSIG, D.O. Erythromycin - direct compression excipients: preformulation stability screening using differential scanning calorimetric. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.8, n.6, p.937-947, 1982b.

FARIAS, M.R. Medicamentos em Crianças. In: SCHENKEL, E.P.; MENGUE, S.S.; PETROVICK, P.R. (org.) **Cuidados com os medicamentos**. 4. ed. rev. e ampl. Porto Alegre / Florianópolis: EDUFRGS / EDUFSC, 2004. p.95-100.

FDA. **Cyclamate Update**. Answer May, 16, 1989. Disponível em <[www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00155.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00155.html)>. Acesso em 20.11.2005.

FDA. Declaration of presence of FD&C Yellow No. 5 and/or FD&C Yellow No. 6 in certain drugs for human use. **Code of Federal Regulations**. v. 4, n. 21, 2004.

FDA. Color Additives for Human Foods, Drugs and Cosmetics, 2005. Disponível em: <[www.cfsan.fda.gov](http://www.cfsan.fda.gov)>. Acesso em: 1.11.2005.

GILBERT D.L., TRISSEL, L.A., MARTINEZ, J.F. Compatibility of ciprofloxacin lactate with sodium bicarbonate during simulated Y-site administration. **American Journal of Health-System Pharmacists**, v. 54, p.1193-1195, 1997.

GOLIGHTLY, L.K.; SMOLINSKE, S.S.; BENNET M.L.; SUTHERLAND, E.W.; RUMACK, B.H. Pharmaceutical excipients: adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (part I). **Medicine Toxicology**, v. 3, n. 2, p.128-165, 1988.

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

HOEPFNER, E.M.; RENG, A.; SCHMIDT, P.C. (ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients**. 5<sup>th</sup>. ed. Aulendorf: Cantor, 2002a. v.1.

HOEPFNER, E.M.; RENG, A.; SCHMIDT, P.C. (ed.) **Fiedler Encyclopedia of Excipients**. 5<sup>th</sup>. ed. Aulendorf: Cantor, 2002b. v.2.

HOGAN, J.E. Coloring agents. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, 2000. p. 146-153.

HUSSAIN, M.S.H.; YORK, P.; TIMMINS, P. Effect of commercial and high purity magnesium stearates on in-vitro dissolution of paracetamol DC tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 78, p. 203-207, 1992.

IARC – International Agency for Research on Cancer/ World Health Organization . Silica and some silicates. **IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans**. 1987. p.42.

IWATA, M.; UEDA, H. Dissolution properties of glibenclamide in combinations with polyvinylpyrrolidone. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22(11), p. 1161-1165, 1996.

KALINKOVA, G.N. Studies of bebeficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 187, p.1-15, 1999.

KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000a.

KIBBE, A.H. Lactose. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000b. p. 276-285.

KIBBE A.H. Povidone. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, 2000c. p. 433-439.

KIBBE, A.H. Talc. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000d. p. 555-557.

KIBBE, A.H.; KIBBE, R.G. Starch. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, 2000. p.522-527.

- KIMURA S.; IMAI T., OTAGIRI M. Evaluation of low molecular gelatin as a pharmaceutical additive for rapidly absorbed oral dosage formulations. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 39, p.1328-1329, 1991.
- KORTH-BRADLEY, J.M., LUDWIG S., CALLAGAN, C. Incompatibility of amiodarone hydrochloride and sodium bicarbonate injections. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 52, p.2340, 1995.
- LANDIN, M.; MARTINEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; SOUTO, C.; CONCEIRO, A.; ROWE, R.C. Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on tableting behavior and stability of prednisone formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 91, p.143-149, 1993.
- LATHI, A.; HANNUKSELA, M. Is benzoic acid really harmful in cases of atopy and urticaria? **Lancet**, v.7, n.2, p.1055, 1981. *Abstract*.
- MAKINEN, K.K. Effect of long term, peroral administration of sugar alcohols on man. **Swedish Dental Journal**, v.8, n.3, 1984. *Abstract*.
- MELIS, M.S. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.47, n.3 p.129-134, 1995.
- MELIS, M.S. A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.29, n.5, p.669-675, 1996.
- MOREFIELD, E.P. Colloidal Silica. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 143-145.
- MURTHY, K.S.; SAMYN, J.C. Effect of shear mixing on *in vitro* drug release of capsule formulations containing lubricants. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, p. 1215-1219, 1977.
- NISHIJO, J.; YONETANI, I. Interactions of theobromine with sodium benzoate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 71, n. 33, p.354-356, 1982.
- NTAWUKULILYAYO, J.D.; BOUCKAERT, S.; REMON, J.P. Enhancement of dissolution rate of nifedipine using sucrose ester coprecipitates. **International Journal of Pharmaceutics**, v.93, p.209-214, 1993.
- PETROVICK, P.R. O que são medicamentos. In: SCHENKEL, E.P.; MENGUE, S.S.; PETROVICK, P.R. (org.) **Cuidados com os medicamentos**. 4. ed. rev. e ampl. Porto Alegre / Florianópolis: EDUFRGS / EDUFSC, 2004. p.11.
- PETROVICK, P.R. **Tecnologia Farmacêutica I – 2005/1**. polígrafo de acompanhamento. Porto Alegre: UFRGS, 2005. 205p.
- PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. II **Farmaco**, v.58, p.541-550, 2002.
- PODCZECK, F.; RÉVÉSZ, P. Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 91, p. 183-193, 1993.
- PRICE, J.C. KIBBE A.H. Gelatin. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 215-217.
- PRAY, W.S. Lactose intolerance. **United States Pharmacology**, v.15, n.11, p.24-29, 1990.
- RENDELMAN, J.A. Metal-polysaccharide complexes-part I. **Food Chemistry**. v.3, n.1,1978. *Abstract*.
- RIEGER, M.M. Methylparaben In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 340-344.
- RIEGER, M.M. Propylparaben In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 450-453.
- RUSSEL, G.; THURGOOD D.M. Aspartame. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000a. p. 27-29.
- RUSSEL, G.; THURGOOD, D.M. Sodium cyclamate. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000b. p. 485-486.
- RUSSEL, G.; THURGOOD, D.M. Saccharin. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000c. p. 454-459.
- SCHIFFMAN, S.S.; BUCKLEY, E.; SAMPSON, H.A.; MASSEY, E.W.; BARANIUK, J.N.; FOLLET, J.V.; WARWICK, Z.S. Aspartame and susceptibility to headache. **New England Journal of Medicine**, v.317, p.1181-1185, 1987.



VELASQUEZ ARMIJO, C.J.; COSTA, I.M.; LONGHINI, R.; PETZHOLD, C.L.; PETROVICK, P.R. Métodos termo-analíticos e suas aplicações nas Ciências Farmacêuticas. **Caderno de Farmácia**, v. 20, n. 1, p. 29-47, 2004.

WEIHRAUCH, M.R.; DIEHL, V. Artificial sweeteners-do they bear a carcinogenic risk? **Annals of Oncology**, v. 15, p.1460-1465, 2004.

WELLER, P.J. Sodium benzoate. In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 471-473.

WESSEL, W.; SCHOOG, M.; WINKLER, E. Polyvinylpyrrolidone (PVP), its diagnostic, therapeutic and technical application and consequences thereof. **Arzneimittel Forschung**, v. 21, p. 1468-1482, 1971.

WHEATLEY, T.A. Cellulose microcrystalline In: KIBBE A.H. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>rd</sup>. ed. Washington, London: American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical, 2000. p. 102-106.

WHO – World Health Organization. **Evaluation of Certain Food Additives**. Geneve, 1999. WHO Food Additives Series, v.42, p.34-39.

WILLIAMS N.A., BORNSTEIN M., JOHNSON K. Stability of levofloxacin in intravenous solutions in polyvinyl chloride bags. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 53, p.2309-2313, 1996.

WIRTH, D.D.; BAERTSHI, S.N. Maillard reaction of lactose and fluoxetine, a secondary amine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.87, n.1, p.31-39, 1998.

YEN, S.Y.; CHEN, C.R.; LEE, M.T.; CHEM, L.C. Investigation of dissolution enhancement of nifedipine by deposition on superdisintegrants. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 3, p. 313-317, 1997.

### **Endereço para correspondência:**

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick  
Faculdade de Farmácia/UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752  
90610-000 Porto Alegre, RS  
e-mail: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

**Recebido em:** 14 de dezembro de 2005

**Aceito em:** 14 de dezembro de 2005

**Revisto em:** 27 de dezembro de 2005