

ESTUDO DE EXCIPIENTES – PADRONIZAÇÃO

Farmácia de Manipulação

ÍNDICE

1- Considerações Gerais	02
2 – Desenvolvimento	03
Crterios para escolha de excipientes para cápsulas duras	03
1. Introduo	03
2.Sistema de Classificao Biofarmacutica (SCB) no desenvolvimento de formas farmacuticas orais	04
3. Excipientes e formulao de ps para encapsulao	06
3.1. Fatores que influenciam nas propriedades de enchimento de cápsulas com mistura de ps	07
3.1.1. Foras eletrostáticas em ps e <i>pellets</i>	08
3.1.2. Excipientes que influenciam na liberao dos fármacos veiculados em cápsulas	09
3.1.3. Excipientes que podem ser utilizados para aumentar a compatibilidade de misturas eutéticas, substâncias delíquescenas e substâncias higroscópicas	10
3.1.4. Composio básica de um excipiente em pó para cápsula	11
3.1.5. Informaes básicas sobre diluentes e outros adjuvantes empregados como excipientes	12
3 - Resultados Encontrados – Padronizao	20
4 – Concluso	22
5 – Referncias	23

1 - Considerações Gerais

Os estudos de perfil de dissolução foram realizados nos laboratórios da Ortofarma.

Os excipientes foram avaliados de acordo com a compatibilidade de formulações descritas em compêndios oficiais / farmacopéias / publicações científicas indexadas.

As cápsulas manipuladas, contendo a matéria-prima avaliada e o excipiente sugerido, foram enviadas ao controle de qualidade e submetidas ao ensaio de dissolução.

O ensaio de dissolução fundamenta-se na capacidade que a forma farmacêutica (cápsula) possui em liberar a substância ativa no meio onde está sendo dissolvida simulando o seu comportamento in vivo .

Para os medicamentos de pronta liberação as monografias oficiais descrevem apenas o teste de dissolução. Onde o teor de princípio ativo é doseado após o término do tempo estipulado pela farmacopéia.

O perfil de dissolução pode servir como ferramenta útil no desenvolvimento de formulações, na medida em que é possível selecionar aquelas de melhor desempenho no diz respeito à liberação do fármaco.

2 - Desenvolvimento

Critérios para escolha de excipientes para cápsulas duras:

1. Introdução

A cápsula gelatinosa dura é a forma farmacêutica sólida oral de eleição na farmácia magistral. A opção pela cápsula é devido principalmente à sua versatilidade. As cápsulas permitem a veiculação de misturas de pós, líquidos anidros, massas semi-sólidas e até mesmo de outras formas farmacêuticas de menor volume. Além disso, é possível preparar cápsulas de liberação modificada tais como, de liberação entérica e liberação lenta (Allen Jr., 2002). A mistura de pós pode ser veiculada diretamente na cápsula sem envolver um processo de granulação ou compressão prévio. Essa facilidade no preparo aliada à possibilidade de se preparar um pequeno número de unidades por lote faz com que a cápsula seja a forma farmacêutica de escolha para o preparo de fórmulas individualizadas na farmácia e em estudos clínicos iniciais (Orelli & Leuenberger, 2004). Alguns estudos realizados por um fabricante de cápsulas demonstraram a preferência dos pacientes pela cápsula em relação às demais formas orais sólidas (Burke Study, 1982; Praxis Study, 1990).

Segundo esses estudos, as cápsulas gelatinosas foram fortemente associadas com percepções de efetividade e facilidade de deglutição, sendo também moderadamente correlacionada com a percepção de conveniência. Um estudo independente realizado por Hussain em 1972 demonstrou uma maior adesão de pacientes psiquiátricos às cápsulas em relação às demais formas farmacêuticas. Este estudo relatou um impacto positivo da cápsula no efeito placebo. Outra característica que aumenta a conveniência na utilização das

cápsulas é a disponibilidade de prepará-las em diferentes cores, permitindo ao paciente distinguir entre diferentes medicações (Mallory & Schaefer, 1977). As cápsulas também são formas farmacêuticas convenientes para mascarar sabores objetáveis de determinados fármacos, uma vez que quando encapsulados seus sabores desagradáveis não são percebidos devido ao isolamento proporcionado pela parede da cápsula (Orelli & Leuenberger, 2004).

Por um outro lado, as cápsulas apresentam algumas desvantagens em relação ao comprimidos. Uma delas é quando se necessita administrar uma grande quantidade de determinada substância, nesse caso o tamanho da cápsula para se veicular uma determinada quantidade de uma mistura de pós será comparativamente maior do que o comprimido, onde a mistura de pós sofre compressão. Uma outra desvantagem da cápsula é o fato que a produção de cápsulas é economicamente mais cara comparada aos comprimidos (Orelli & Leuenberger, 2004). Portanto, há um número razões diferentes de ordem econômica, tecnológica e de marketing para se formular na forma de cápsulas ou comprimidos. Contudo, na prática magistral a cápsula parece ser a escolha mais adequada para o atendimento de formulações individualizadas.

Embora as cápsulas gelatinosas duras sejam relacionadas como uma forma farmacêutica simples, o desenvolvimento de formulações para cápsulas pode representar significantes desafios ao formulador (Guo *et al.*, 2002). Por exemplo, a seleção dos excipientes (agentes molhantes, lubrificantes, desintegrantes, etc) necessários para o preenchimento da cápsula; problemas tais como compatibilidade dos ingredientes e estabilidade; mistura dos pós e homogeneidade; fluidez dos pós e lubrificação são frequentemente observados e precisam ser levados em consideração durante o desenvolvimento das formulações. A habilidade para medir com acurácia volumes precisos de um pó ou granulado e a habilidade de transferir tais sólidos para os invólucros das cápsulas são fatores determinantes na variação de peso e para o grau de uniformidade de conteúdo (Guo *et al.*, 2002). A complexa relação entre os parâmetros de formulação (ex. tipos e quantidades de excipientes, tamanho de cápsulas, etc) e as medidas de desempenho (ex. uniformidade de conteúdo e taxa de dissolução) determina a necessidade da avaliação laboratorial da formulação. Caso os testes laboratoriais realizados não sejam satisfatórios, a formulação deve então ser reformulada.

Um ponto chave em comum na formulação de cápsulas e comprimidos é a taxa de dissolução *in vitro* do fármaco veiculado. Antes de ser absorvido pela mucosa do trato gastrintestinal, o fármaco deve ser primeiro liberado e dissolvido nos fluidos gastrintestinais.

O teste de dissolução é o primeiro importante passo para se determinar a qualidade de certas preparações e para orientar o desenvolvimento de novas formulações sólidas de uso oral (Orelli & Leuenberger, 2004). Embora a dissolução *in vitro* possa ser relevante sob certas condições para a predição da performance do medicamento *in vivo* (Munday & Fassih, 1995), por um outro lado existe um número de exemplos da ausência de correlação entre as

características de dissolução e a biodisponibilidade (Meyer *et al.*, 1998). Esta diferença na correlação *in vivo/in vitro* pode ser explicada na base do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), o qual classifica as substâncias em relação à sua solubilidade e permeabilidade. Estas propriedades influenciam diretamente na absorção do fármaco.

Portanto, o desenvolvimento de uma formulação eficiente na forma de cápsulas necessita levar em consideração aspectos farmacotécnicos e biofarmacêuticos, contemplando assim a escolha criteriosa dos excipientes utilizados.

2. Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais

Em 1995 Amidon e colaboradores elaboraram um sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) para classificar os fármacos baseados nas suas propriedades de solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal. Baseado nestas características, as substâncias farmacêuticas foram divididas em quatro classes, conforme relacionado no quadro abaixo. A via oral é a via de escolha para administração de medicamentos. Esta via, no entanto, apresenta limitações de absorção e, portanto de biodisponibilidade. O fármaco presente na forma farmacêutica é liberado no fluido gastrintestinal para formar uma solução. Esse processo é limitado pela solubilidade. Uma vez que o fármaco se encontra na forma de solução, ele atravessa as membranas das células que revestem o trato gastrintestinal. Esse processo é limitado pela permeabilidade. Posteriormente, o fármaco absorvido atinge a circulação sistêmica. Em resumo, a absorção oral e, portanto a biodisponibilidade são determinadas pela extensão da solubilidade e permeabilidade do fármaco.

Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Correlação <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> (IV/IV)
I Anfifílico	Alta	Alta	Haverá correlação IV/IV se a velocidade de dissolução for menor que a velocidade de esvaziamento gástrico, de outro modo não haverá correlação ou ela será limitada.
II Lipofílico	Baixa	Alta	Haverá correlação IV/IV, se a velocidade de dissolução <i>in vitro</i> for similar à velocidade de dissolução <i>in vivo</i> , exceto se a dose for muito alta.
III Hidrofílico	Alta	Baixa	Correlação IV/IV da absorção (permeabilidade) com a velocidade de dissolução limitada ou ausente.
IV Hidrofóbico	Baixa	Baixa	Correlação IV/IV limitada ou ausente.

Fontes: Amidon *et al.*, 1995; Lobenberg & Amidon, 2000.

O SCB relaciona a solubilidade e a permeabilidade através das membranas biológicas à biodisponibilidade do fármaco. É baseado na fração real absorvida do fármaco, não leva em consideração aspectos relacionados à estabilidade química ou metabólica do mesmo. No SCB, a solubilidade é uma função da dose e do volume do fluido gastrointestinal disponível.

Um fármaco é considerado de alta solubilidade quando a sua dose posológica mais alta é solúvel em 250 mL de meio aquoso na faixa de pH de 1,0 a 8,0. A permeabilidade, no entanto, é baseada na fração percentual absorvida conhecida das substâncias. Uma substância é considerada de alta permeabilidade quando a fração absorvida é 90%. A permeabilidade pode ser determinada através da utilização de modelos *in vitro* tais como as células Caco-2. Nas Classes I e II, a disponibilidade da substância irá controlar a taxa de absorção, a permeação não é considerada fator limitante para estas classes. Na Classe I a dissolução e a velocidade de esvaziamento gástrico irão controlar a taxa de absorção da substância. Para a Classe II a solubilidade controlará a dissolução, sendo a absorção limitada pela solubilidade. A permeabilidade irá controlar a absorção de substâncias pertencentes à Classe III e IV (Amidon *et al.*, 1995). É reconhecido que a taxa de dissolução tem um impacto insignificante na biodisponibilidade de fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade (Classe I) quando a dissolução de suas formulações é suficientemente rápida (Kaus *et al.*, 1999). Como resultado desse conhecimento, várias agências regulatórias incluindo a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos permitem atualmente que a bioequivalência de formulações contendo fármacos da Classe I seja demonstrada pela dissolução *in vitro*, frequentemente chamados *biowaivers* (United States Food and Drug Administration, 2000; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001).

O SCB fornece ao formulador a capacidade para julgar a contribuição relacionada à taxa de dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal na absorção oral de um fármaco (Amidon *et al.* 1995). Neste contexto, o SCB constitui atualmente em uma ferramenta importante no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais, uma vez que ele permite ajustar padrões de dissolução para medicamentos, reduz a necessidade de testes de bioequivalência *in vivo* e permite o desenvolvimento mecanístico de formas farmacêuticas (Lobenberg & Amidon, 2000).

Na farmácia magistral, o SCB poderia ser empregado como um parâmetro de orientação importante na para escolha criteriosa de excipientes que contribuam para uma dissolução e absorção adequadas do fármaco veiculado. Por exemplo, fármacos da Classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade) normalmente apresentam pouco problema de biodisponibilidade e conseqüentemente apresentam poucos requerimentos para a escolha do excipiente. Porém fármacos Classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) apresentam a dissolução como fator limitante da absorção e por isso em se tratando de um fármaco apresenta baixa solubilidade, é recomendável optar

por excipientes que auxiliem na dissolução tal como, a lactose (ou outro excipiente solúvel) e a utilização de agentes molhantes e desintegrantes. Os fármacos Classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) apresentam absorção limitada pela permeabilidade. Os fármacos Classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) podem apresentar sérios obstáculos à biodisponibilidade oral, e alguns podem ser melhor formulados na forma solubilizada tais como em líquidos anidros e massa semi-sólida para posterior encapsulação.

3. Excipientes e formulação de pós para encapsulação:

A maioria dos produtos preparados na forma de cápsulas gelatinosas duras consiste em uma mistura do fármaco (substância ativa) em combinação com diversos tipos de excipientes. A escolha dos excipientes depende de vários fatores, entre os quais: as características e propriedades do fármaco veiculado, a dose, a solubilidade, o tamanho e forma de partículas do fármaco e o tamanho da cápsula a ser utilizada (Aulton, 2005).

O excipiente (do latim *excipiere* = excluído, exceto) embora seja considerado inerte em termos de atividade biológica, pode influenciar as propriedades de enchimento (fluxo, coesividade, adesão), estabilidade e liberação do fármaco (Jones, 1987; Aulton, 2005).

Em formulações de pós para encapsulação, o fármaco e os componentes inertes precisam ser misturados de forma a assegurar uma mistura de pó uniforme para o preenchimento das cápsulas. Um cuidado especial no processo de mistura deve ser tomado para formulações com fármacos em baixa dosagem, onde a falta de homogeneidade pode resultar em graves conseqüências terapêuticas (Allen *et al.*, 2005).

Em formulações em que o fármaco é veiculado em baixa dosagem e desta forma ocupam uma pequena parcela do volume total da cápsula na formulação final (normalmente inferior a 20%), as propriedades da mistura são determinadas pelos diluentes e adjuvantes escolhidos.

De outra forma, quando os fármacos são veiculados em dose unitária elevada (acima de 20% do total da formulação), como exemplo 500 mg de um determinado ativo, deixam pouco espaço disponível dentro da cápsula, obrigando a utilização de adjuvantes que exerçam seus efeitos mesmo em baixas concentrações sobre as propriedades de enchimento e liberação do fármaco. Em formulações com fármacos em alta dosagem, as propriedades da mistura são determinadas pelas propriedades do fármaco (Aulton, 2005).

3.1. Fatores que influenciam nas propriedades de enchimento de cápsulas com mistura de pós:

Os principais fatores que influenciam nas propriedades dos pós e conseqüente enchimento de cápsulas duras são: o bom fluxo, ausência de adesão e coesividade (Aulton, 2005). O bom fluxo do pó é o fator mais importante para o enchimento uniforme das cápsulas e influencia diretamente

na qualidade do produto, por exemplo, na uniformidade de peso e uniformidade de conteúdo. Para se obter uma formulação de pós com bom fluxo são normalmente utilizados um diluente com fluxo livre (ex. lactose anidra, celulose microcristalina) e um deslizante (ex. dióxido de silício coloidal = Aerosil 200). A redução da adesão dos pós ao equipamento de encapsulação pode ser realizada por meio da utilização de lubrificantes (ex. estearato de magnésio, talco). Para aumentar a coesividade e melhorar a capacidade de formar aglomerados de pós, os diluentes mais utilizados são a lactose, o amido de milho e a celulose microcristalina. A celulose microcristalina aumenta a compactabilidade da formulação, portanto em formulações com doses elevadas de fármacos é recomendável a sua adição em maior quantidade a fim de aumentar a densidade aparente da mistura. Para formulações com dosagens baixas de fármacos, a lactose pode ser convenientemente empregada em maior quantidade.

Para obtenção de uma mistura homogênea e uniforme, é ideal que a densidade e o tamanho de partículas do fármaco e dos excipientes sejam similares. Este fator é particularmente importante, quando um fármaco veiculado em baixa dosagem é misturado com uma quantidade maior de excipientes (Yalkowsky & Bolton, 1990). Em termos gerais, relacionados ao fármaco e excipiente geral, um número maior de partículas menores que 50 μm (ex. mais que 20% das partículas de pó) proporciona propriedades de fluxo deficiente e pode aumentar a variabilidade no peso das cápsulas após o enchimento. Em contrapartida, pós grosseiros com a maioria das partículas maiores que 150 μm apresentam normalmente excelente propriedades de fluxo. No entanto, essa característica pode resultar em aumento da variação do peso entre as cápsulas preenchidas (Podzeck & Jones, 2004). O ideal para o preenchimento de cápsulas é que o tamanho médio das partículas do pó esteja entre 50 e 100 μm (Podzeck & Jones, 2004).

A forma das partículas de pó pode influenciar todas as etapas na manipulação de pós, principalmente a mistura, o empacotamento e o fluxo. No preparo de cápsulas, determinados formatos de partículas podem ser críticos para manipulação. Substâncias constituídas por partículas em forma de agulha ou de bastões, incluindo todos os pós contendo materiais fibrosos ou partículas com formato alongado, podem dificultar o processo de mistura e enchimento das cápsulas (Podzeck & Jones, 2004). A redução do tamanho destas partículas, a granulação e a adição de excipientes com partículas de formato arredondado, como a celulose microcristalina e amido de milho dessecado podem ser algumas vezes úteis (Podzeck & Jones, 2004). Pós com materiais fibrosos como os que podem ocorrer em fitoterápicos podem bloquear o preenchimento das cápsulas durante a manipulação e produzirem uma grande variação de peso entre as cápsulas. Nessa situação, os resíduos fibrosos devem ser removidos da mistura de pós através da tamisação (Podzeck & Jones, 2004).

A adesão dos pós no equipamento de encapsulação é um problema sério e de difícil solução, podendo causar uma maior variabilidade de peso entre as cápsulas. As principais razões para a adesão da formulação no equipamento são as grandes forças de adesão ocasionadas por partículas muito finas de pós, um baixo ponto de fusão do pó (< 100 °C) e a tendência de determinados pós em absorver umidade (ex. pós higroscópicos) (Podzeck & Jones, 2004). A utilização de uma quantidade de excipiente tal como uma mistura de celulose microfina e amido pré-gelatinizado em quantidade correspondente a pelo menos 50% da formulação pode ser utilizada para prevenir problemas com substâncias de baixo ponto de fusão (Gohil, 2002). Pós que apresentam a tendência a absorver umidade não devem ser misturados com excipientes que contêm grande quantidade de água como, celulosas e amidos. Excipientes absorventes ou então excipientes reguladores da umidade tal como, a lactose anidra ou o manitol devem ser preferidos nessa situação (Podzeck & Jones, 2004).

3.1.1. Forças eletrostáticas em pós e *pellets*:

A manipulação de cápsulas gelatinosas duras e pós pode apresentar um certo grau de dificuldade quando a mistura de pós ou os *pellets* produzem forças eletrostáticas que fazem com que ocorra flutuação ou que as partículas tendem a escapar tornando árdua a manipulação. Para solucionar este problema através da neutralização das forças eletrostáticas, podemos adicionar à mistura de pós o lauril sulfato de sódio em concentrações até 1% (Allen Jr., 2002). O lauril deve ser misturado geometricamente aos demais pós. Para solução desse problema na encapsulação de *pellets*, Chopra e colaboradores recomendam a adição de 1% de talco farmacêutico (Chopra *et al.*, 2002). Uma dica para efetuar essa mistura, consiste em adicionar a quantidade correspondente de talco em um saco plástico contendo os *pellets* e em seguida agitar bem.

3.1.2. Excipientes que influenciam na liberação dos fármacos veiculados em cápsulas:

A literatura mostra que o fator determinante da velocidade de desintegração de uma cápsula e da liberação do seu conteúdo é o tipo de formulação encapsulada, a qual, idealmente, deveria ter caráter hidrofílico e dispersível (Jones, 1987). Os fatores que podem ser modificados objetivando facilitar a biodisponibilidade das substâncias ativas dependem das propriedades e características destas, assim como dos excipientes e adjuvantes empregados na formulação.

Os excipientes são frequentemente utilizados em maior proporção em uma formulação e desempenham um papel importante na liberação do fármaco. Excipientes solúveis, tal como a lactose teoricamente pode favorecer a dissolução de fármacos pouco solúveis. Em contrapartida, a presença no excipiente de substâncias adjuvantes com características hidrofóbicas tal

como, lubrificantes em concentrações elevadas, podem eventualmente exercer efeito negativo sobre a liberação do fármaco.

Fármacos facilmente solúveis são mais adequadamente misturados a diluentes insolúveis, como o amido e a celulose microcristalina, uma vez que esses diluentes auxiliam na desagregação sem interferir na solubilidade do fármaco no meio dissolvente (Aulton, 2005).

Agentes desintegrantes têm sido recentemente incluídos em formulações de cápsulas para auxiliar na desintegração e na distribuição do conteúdo das cápsulas no estômago.

Entre os desintegrantes mais empregados em cápsulas estão o amido pré-gelatinizado, a croscarmelose, crospovidona e o glicolato sódico de amido (Lloyd Jr., *et al.* 2005). O amido pré-gelatinizado tem sido utilizado com sucesso no preenchimento de cápsulas duras, como excipiente presente em maior quantidade na formulação, podendo ser útil na redução do coeficiente de variação do peso e do tempo de dissolução dessas cápsulas, aumentando a dissolução de fármacos pouco solúveis (Gohil *et al.*, 2004). O amido comum embora seja um desintegrante clássico em comprimidos, não proporciona bom efeito desintegrante em cápsulas (Aulton, 2005). Os superdesintegrantes como a croscarmelose e o glicolato sódico de amido atuam através do intumescimento por absorção de água, aumentando várias vezes seus volumes originais. A crospovidona um outro superdesintegrante, atua de forma diferente, através de pontos de atração de água para o interior do cilindro de pó contido na cápsula. Em ambos os casos, os efeitos proporcionados promovem a desagregação do cilindro de pó contido na cápsula (Aulton, 2005).

Agentes molhantes com atividade tensioativa, como o lauril sulfato de sódio são adicionados à formulação para facilitar a molhagem pelos fluidos gastrintestinais e facilitar a dissolução e absorção de fármacos (Caldwell, 1974). Para otimizar a dissolução de fármacos pouco solúveis, os melhores resultados são obtidos empregando-se um diluente solúvel (ex. lactose) junto com um agente molhante, como o lauril sulfato de sódio a 1% (Aulton, 2005). O lauril sulfato de sódio também tem sido empregado para minimizar problemas relacionados à eletricidade estática que ocorrem durante o trabalho com alguns pós (USP-Pharmacists , 2005).

3.1.3. Excipientes que podem ser utilizados para aumentar a compatibilidade de misturas eutéticas, substâncias deliqüescentes e substâncias higroscópicas:

Substâncias deliqüescentes, higroscópicas ou que formem misturas eutéticas podem eventualmente ser encapsuladas caso sejam preparadas através da mistura prévia de cada ingrediente problemático em separado com excipientes com propriedades absorventes. Os excipientes absorventes irão diminuir a tendência dos pós em absorver a umidade de substâncias higroscópicas e deliqüescentes e minimizam o contato de partículas de pós, reduzindo desta forma a tendência de liquefação de misturas eutéticas (USP

Pharmacists Pharmacopeia, 2005). É conveniente que a quantidade de excipiente empregada na manipulação de cápsulas com misturas eutéticas, substâncias deliqüescentes ou higroscópicas corresponda a pelo menos 50% do total da formulação (Gohil, 2002). O quadro abaixo relaciona os principais excipientes com propriedades absorventes.

Relação de excipientes com propriedades absorventes que podem ser utilizados para aumentar a compatibilidade de misturas eutéticas, substâncias deliqüescentes e substâncias higroscópicas:

Efetivos	Carbonato de magnésio
	Caolim
	Óxido de magnésio leve
Menos efetivo	Óxido de magnésio pesado
	Fosfato de cálcio tribásico
	Sílica gel (dióxido de silício coloidal = Aerosil 200)
Relativamente inefetivo	Talco
	Lactose
	Amido

Fonte: USP Pharmacists Pharmacopeia, 2005.

Nota: Normalmente, o absorvente mais eficaz na prevenção de misturas eutéticas é aquele que possui elevado ponto de fusão e grande superfície específica, como o óxido de magnésio leve que apresenta ponto de fusão de 280 °C e o carbonato de magnésio leve que decompõe somente em 350 °C.

É importante ressaltar que a presença de umidade é um dos principais fatores que induzem a formação de ligação cruzada em preparações contendo gelatina, como ocorre em formulações na forma de cápsulas de gelatina. A formação de ligação cruzada na gelatina pode levar a uma redução da extensão da dissolução das cápsulas (Singh *et al.*, 2002).

3.1.4. Composição básica de um excipiente em pó para cápsula:

Produtos destinados a encapsulados na forma de pó, consistem normalmente em misturas da substância ativa com diversos tipos de adjuvantes. Os tipos de adjuvantes normalmente empregados na composição de excipientes para cápsulas estão descritos no quadro a seguir:

Adjuvantes utilizados no excipiente para de cápsulas

Adjuvantes	Definição / Propriedades	Concentração usual (%)
Diluentes	São adjuvantes que participam em maior proporção dentro de uma formulação, sendo classicamente definidos como materiais inertes adicionados à mistura com o objetivo de aumentar o volume até uma quantidade	0 – 100,0

	manipulável de maneira mais fácil (Aulton, 2005). Conferem as propriedades necessárias para a formulação do compacto ou cilindro de pó (em cápsulas). Exemplos: lactose, celulose microcristalina, amido, amido pré-gelatinizado, manitol.	
Agentes lubrificantes	Reduzem a adesão entre os pós e as partes metálicas. Exemplos: estearato de magnésio, talco.	0,1 - 2,0
Deslizantes	Melhoram as propriedades de fluxo de pós. Exemplo: dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)	0,1 - 1,0 (como absorvente para pós higroscópicos é eventualmente empregado em concentrações maiores)
Agentes molhantes	Favorecem a penetração de água. Otimizam a dissolução de substâncias pouco solúveis. Exemplos: lauril sulfato de sódio, docusato sódico.	0,1 - 1,0
Desintegrantes	Produzem a desagregação da massa de pó. Exemplos: glicolato sódico de amido (Explotab, Explomido); croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol).	Croscarmelose sódica: 10,0-25,0 Glicolato sódico de amido: 2,0-12,0
Estabilizantes	Melhoram a estabilidade física ou química do produto. Exemplo: excipientes absorventes (óxido de magnésio leve, carbonato de magnésio leve, caulim), agentes antioxidantes (BHA, BHT, metabissulfito de sódio, etc)	N/A

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

3.1.5. Informações básicas sobre diluentes e outros adjuvantes empregados como excipientes:

Diluentes:

a. Lactose

Descrição: dissacarídeo obtido a partir do leite, formado por uma molécula de glicose e outra de galactose, unidas por uma ligação glicosídica.

A lactose está disponível comercialmente em diversas formas, incluindo α -lactose monoidratada, α -lactose anidra e em menor extensão α -lactose. A forma disponível mais comum é a monoidratada, e alguns fornecedores a vendem em duas formas: a regular e a *spray dried*. A lactose *spray-dried* é preparada a partir da α -lactose monoidratada contendo uma pequena quantidade de lactose amorfa. A porção não cristalina da lactose é responsável pelo aumento da compressibilidade da lactose *spray-dried*.

Descrição: Pó ou partículas cristalinas brancas ou quase brancas. É inodora e apresenta gosto ligeiramente adocicado. Absorve odores. Graus de lactose para compressão direta são mais fluidos e compressíveis que a lactose cristalina ou em pó.

Propriedades: Suas propriedades variam de acordo com a forma química e com o grau de hidratação.

Higroscopia: a lactose monoidratada é estável ao ar e não é afetada pela umidade em temperatura ambiente. Entretanto a forma amorfa (anidra), dependendo da extensão de quanto é dessecada, pode ser afetada pela umidade e pode ser convertida em lactose monoidratada. Para manipulação com tendência a absorver umidade a lactose anidra é preferível em relação a forma hidratada (Podzeck & Jones, 2004).

Fluxo: a lactose monoidratada não apresenta boa propriedade de fluxo, comparativamente à lactose anidra e à lactose *spray dried* que apresentam esta propriedade otimizada (Thompson, 2004).

Conteúdo de umidade: a lactose anidra contém até 1% (p/p) em água; a lactose monoidratada contém aproximadamente 5% (p/p) de água de cristalização e normalmente entre 4,5 e 5,5% (p/p) de conteúdo de água.

Ponto de fusão:

-lactose monoidratada: 201-202o C.

-lactose anidra: 223 o C.

-lactose anidra: 252,2o C.

Empregos: usada, primariamente, como diluente (65 - 85%) para comprimidos e cápsulas (até 100%). A lactose também é utilizada na preparação de diluições de fármacos potentes empregados em baixas doses, para facilitar os processos de mistura (Ansel & Stoklosa, 2001).

Solubilidade: solubilidade em água a 25 °C: 1:4,63. Por ser solúvel em água, a lactose constitui-se em uma opção adequada para diluente de cápsulas contendo fármacos de baixa solubilidade.

Estabilidade e estocagem: na presença de umidade, pode ocorrer crescimento microbiano.

Deve ser guardada em recipiente fechado, em local fresco e seco.

Incompatibilidades: reage com compostos contendo grupamento amino primário, como anfetaminas e aminoácidos, desenvolvendo cor marrom, decorrente do fenômeno de condensação de Maillard. Esta reação ocorre mais rapidamente com a lactose amorfa do que a cristalina. Reage, também, com compostos contendo arsênio e trinitrato de glicerila, escurecendo. É incompatível com aminoácidos, anfetaminas, aminofilina e lisinopril.

Segurança: incluída no Guia de Ingredientes Inativos do FDA como própria para o uso em injetáveis, comprimidos e cápsulas. É contra-indicada para pacientes que apresentam intolerância à lactose, podendo causar dores abdominais, diarreia e flatulência.

b. Celulose microcristalina (Avicel , Microcel , Emcocel)

A celulose é empregada como excipiente farmacêutico desde os anos de 1950, quando o Solka-flock foi colocado no mercado. Apresenta-se como um pó fino que pode ser usado como diluente e desagregante. Contudo, possui características pobres de fluxo e compactação, sendo pouco indicada para o processo de compressão direta. A celulose pulverizada pode ser obtida por purificação e redução da α -celulose, com grau de cristalinidade entre 15 e 45%.

Na tentativa de melhorar as características da celulose, várias modificações foram feitas.

Dentre elas, aquela que levou à obtenção da celulose microcristalina (MCC), na qual parte da α -celulose sofre despolimerização por hidrólise ácida para remoção das frações amorfas de celulose, produzindo partículas microcristalizadas. Para obter um pó deformável, a celulose é lavada, desintegrada em pequenos fragmentos e sofre o processo de *spray-dryer*. A celulose microcristalina caracteriza-se por sua alta cristalinidade (60-80%) e baixo PM. O grau de cristalinidade é importante devido à influência em várias propriedades incluindo compactação e absorção de água interferindo, diretamente, no fluxo e na estabilidade do produto acabado.

A composição química e a estrutura da MCC irão depender da MP empregada e das condições de produção. Como consequência, vários tipos de MCC encontram-se disponíveis no mercado com diferentes granulometrias, cristalinidade, morfologia e conteúdo de água e, conseqüentemente, com diferentes parâmetros funcionais e aplicação.

O primeiro tipo comercializado foi o Avicel, nos anos de 1960. Hoje em dia, continua sendo um dos excipientes mais empregados na preparação de FF sólidas. Apresenta excelentes características de fluxo e compactação, podendo ser usado para compressão direta, eliminando a necessidade da adição de agente lubrificante na formulação. Sua excelente ação como agregante é decorrente da formação de ligações de H entre as cadeias adjacentes, originando estrutura cristalina peculiar que facilita um mecanismo natural de interação e reticulação. Quando MCC é utilizada, baixas forças de compressão são suficientes para produzir compactação adequada, resistente e com baixa friabilidade. Após compactação, as partículas podem sofrer deformação plástica (comportamento macio) e aglomeram-se formando ligações de H entre as moléculas adjacentes, oferecendo ao sistema, uma compactação resistente e particular. Contudo, esta capacidade de compactação é menor que a do amido, sofrendo desagregação rapidamente. Pode ser empregada como diluente, desagregante e agente de esferonização na produção de *pellets*.

Quando comparada com outros excipientes, a MCC apresenta alto custo. Portanto, pode ser usada em combinação com outros excipientes mais baratos: lactose, amido, manitol, dentre outros.

Descrição: Pó cristalino branco composto por partículas porosas. É inodoro e insípido.

Existem diferentes especificações de celulose microcristalina, as quais diferem entre si na densidade aparente, tamanho de partícula e conteúdo de umidade. A celulose microcristalina com partículas compreendidas entre 50 m (Avicel PH 101) e 100 m (Avicel PH 102) se mostram mais adequadas como diluentes de cápsulas (Podzeck & Jones, 2004).

Fórmula molecular:

$(C_6H_{10}O_5)_n$, onde $n = 200$

PM 36000

Propriedades:

Ponto de fusão: carboniza em torno de 260 - 270 °C.

Solubilidade: praticamente insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. É levemente em solução de NaOH 5% (p/v). A celulose microcristalina apesar de ser insolúvel na água auxilia na desagregação da forma farmacêutica sem interferir na solubilidade do fármaco no meio dissolvente (Aulton, 2005).

Densidade aparente: 0,45g/cm³ (para o Avicel PH-101).

Fluxo: a celulose microcristalina tem se demonstrado um bom diluente para cápsulas, apresentando fluxo livre, facilitando o processo de preenchimento em placas e máquinas de encapsulação (Thompson, 2004).

Conteúdo de umidade: normalmente apresenta menos que 5% (p/p) de umidade. Entretanto, pode haver variações na quantidade de água entre as diferentes especificações de celulose microcristalina. A celulose microcristalina é estável embora seja um material higroscópico.

Empregos: usada, primariamente, como diluente (20 - 90%) para comprimidos e cápsulas, podendo ser usada nos processos de granulação a úmido e na compressão direta.

Em adição, pode ser empregado como lubrificante (5 - 20%) e desintegrante (5-15%).

Adsorvente (20 - 90%).

Solubilidade: praticamente insolúvel em água, ácidos diluídos e em solventes orgânicos.

Estabilidade e estocagem: pó estável e ligeiramente higroscópico. Deve ser acondicionada em local seco e livre de umidade.

Incompatibilidades: incompatível com agentes oxidantes fortes.

Segurança: incluída no Guia de Ingredientes Inativos do FDA como própria para o uso em preparações vaginais, tópicas, para inalação, comprimidos, cápsulas, pós, suspensões e xaropes. Não tóxico e não irritante. Pode ser irritante para os olhos.

c. Amido

Descrição: polissacarídeo de origem vegetal, extraído de cereais, constituído de amilose e amilopectina. A porcentagem de cada constituinte pode variar de acordo com a fonte de extração: milho, batata, mandioca. Pó fino, branco, sem sabor.

Propriedades:

Densidade aparente: 0,658 g/cm³ (amido de milho). Apresenta baixa densidade.

Fluxo: O amido de milho é coesivo e apresenta pobre característica de fluxo.

Conteúdo de umidade: os amidos são higroscópicos e rapidamente absorvem a umidade atmosférica. O amido de milho contém normalmente entre 10 a 14% de água.

Tamanho de partícula: 2- 32 m, com diâmetro médio de 17 m (amido de milho).

Solubilidade: praticamente insolúvel em água fria e em etanol. Entretanto, o amido intumescer instantaneamente em água na concentração de cerca de 5 a 10% a 37 °C. O amido apesar de insolúvel em água, não interfere na solubilização do fármaco veiculado (Aulton, 2005).

Empregos: usado, primariamente, como diluente para formas farmacêuticas sólidas, incluindo cápsulas e comprimidos ou como agente desintegrante e aglutinante de comprimidos (3-15%). Embora apresente ação desintegrante em comprimidos, esta ação parece não ser significativa em formulações de cápsulas (Aulton, 2005). O amido também é utilizado na preparação de diluições de fármacos potentes para facilitar os processos de mistura (Rowe et al., 2003).

Solubilidade: praticamente insolúvel em etanol (95 GL) e água fria. Contudo, em água a 37 °C, intumescer instantaneamente.

Estabilidade e estocagem: O amido é estável se protegido da alta umidade e do aquecimento. Deve ser acondicionado em recipientes fechados e em locais frescos e secos, para não absorver umidade.

Incompatibilidades: não há descrição bibliográfica de incompatibilidades entre fármacos e amido. O amido de milho pode conter uma substância estabilizante chamado hemetileno tetramina que pode com o tempo interagir com a gelatina da cápsula, formando ligações cruzadas e reduzindo a dissolução da gelatina (Singh et al., 2002).

Segurança: O amido é amplamente utilizado como excipiente em formulações farmacêuticas e alimentícias, sendo considerado essencialmente não tóxico e não irritante.

O amido pode sofrer modificações físicas e/ou químicas como a pré-gelatinização e a reticulação. Podem ser encontrados no mercado o Starch 1500 (amido parcialmente pré-gelatinizado - 20%), Lycatab PGS (completamente pré-gelatinizado) e Pregeflo-CH (modificações físicas e químicas). O amido pré-gelatinizado é um amido em que todas as partes de seus grânulos sofreram ruptura por meio químico ou mecânico, em presença de água e posterior dessecação. Geralmente contém cerca de 5% de amilose livre, 15% de amilopectina livre e 80% de amido não modificado (Starch 1500). Apresenta-se como um pó branco ou cremoso pálido, quase inodoro e com sabor discreto característico. O amido pré-gelatinizado é empregado como diluente de cápsulas (5 - 75%), aglutinante de comprimidos obtidos por compressão direta (5 - 20%) ou por granulação úmida (5 - 10%) e como desintegrante (5 - 10%). É utilizado como excipiente para formas farmacêuticas pediátricas (Aliaga et al., 1998). O amido pré-gelatinizado apresenta propriedades de fluxo e compressão superiores ao amido convencional. Apresenta o diâmetro médio de partícula de 52 µm. Como diluente de cápsulas, o amido pré-gelatinizado apresenta as vantagens de favorecer um preenchimento com menor variação de peso e otimizar a dissolução de fármacos pouco solúveis (Gohil et al., 2004). No preparo de comprimidos, o amido pré-gelatinizado pode ser utilizado nos processos de compressão direta

e granulação úmida. O amido pré-gelatinizado é estável, mas é higroscópico devendo ser armazenado em recipiente bem fechado em local fresco e seco. É autolubrificante e de modo geral dispensa a adição de lubrificantes.

Entretanto, quando utilizado em mistura com outros excipientes pode ser necessário à adição de lubrificante na formulação. Embora, o estearato de magnésio seja utilizado para este propósito, em misturas com amido pré-gelatinizado sua concentração não deve ser superior a 0,25% (p/p) para não influenciar negativamente na dissolução da forma farmacêutica.

d. Manitol (D-manitol)

Descrição: O manitol é um álcool hexa-hídrico relacionado com a manose, sendo isomérico ao sorbitol. Apresenta-se como um pó cristalino ou grânulos de cor branca, inodoro e de sabor doce.

Fórmula molecular:

C₆H₁₄O₆ PM:182,17

Propriedades:

Densidade aparente: 0,734g/cm³ (pó).

Ponto de fusão: 166 - 168 °C.

Fluxo: o manitol pó é coesivo, porém na forma de grânulos apresenta fluxo livre.

Solubilidade: em cerca de 6 partes de água; em 18 partes de glicerina; em 83 partes de etanol a 95%; praticamente insolúvel em éter e solúvel em álcalis.

Empregos: Diluente de comprimidos e cápsulas, agente edulcorante, veículo, agente para ajuste de tonicidade em preparações injetáveis, nasais e oftálmicas.

Como diluente de cápsulas e comprimidos o manitol apresenta um valor adicional, não sendo higroscópico ele poderia ser utilizado com ingredientes sensíveis à umidade.

Estabilidade e estocagem: o manitol é estável na forma sólida e em soluções. Não é higroscópico. O manitol também não permite a ocorrência de reações de Maillard.

Incompatibilidades: O manitol é incompatível com uma infusão de xilitol e pode formar complexos com alguns metais tais como alumínio, cobre e ferro. O manitol reduz a biodisponibilidade oral da cimetidina.

e. Talco farmacêutico (Talco purificado)

Descrição: é o silicato de magnésio hidratado purificado. Caracteriza-se por ser um pó cristalino muito fino, branco ou branco acinzentado. É untuoso e adere facilmente à pele, sendo macio ao toque.

Fórmula molecular: Mg₆(Si₂O₅)₄(OH)₄

Propriedades:

Conteúdo de umidade: o talco não é higroscópico, absorvendo uma quantidade insignificante de água, mesmo em condições de umidade relativa alta.

Solubilidade: praticamente insolúvel em água, ácidos diluídos, álcalis e solventes orgânicos.

Tamanho de partículas: varia de acordo com a especificação. O talco 200 mesh apresenta um diâmetro médio de partícula de 74 µm.

Empregos: usado, primariamente, como lubrificante para formas farmacêuticas sólidas (1 - 10%) ou como agente diluente (5 - 30%) para cápsulas e comprimidos, devido ao efeito secante (absorvente) e lubrificante. O talco é hidrofóbico e um retardante da dissolução, podendo reduzir a dissolução de fármacos pouco solúveis (Rowe *et al.*, 2003). Devido as suas propriedades absorventes pode eventualmente ser utilizado para aumentar a compatibilidade de misturas eutéticas, pós higroscópicos ou deliqüescentes em excipientes para preparação de cápsulas (USP Pharmacists Pharmacopeia, 2005). O talco tem sido também empregado na redução de forças eletrostáticas de pellets, facilitando a encapsulação destes (Chopra *et al.*, 2002).

Solubilidade: praticamente insolúvel em água, ácido, base ou solventes orgânicos.

Estabilidade e estocagem: deve ser acondicionada em recipientes fechados e em locais frescos e secos, apesar de ser estável. Vulnerável à contaminação microbiológica. É susceptível à contaminação por bactérias, incluindo o *Clostridium tetani*, *Clostridium welchi* e o *Bacillus anthracis*. Portanto, é recomendado que o talco seja previamente esterilizado para o emprego como pó absorvente. É importante e recomendado o controle microbiológico do talco antes da sua utilização.

Incompatibilidades: incompatível com compostos de amônio quaternário.

Segurança: incluída no Guia de Ingredientes Inativos do FDA como própria para o uso em comprimidos, cápsulas e preparações retais e tópicas. É considerado essencialmente um material não-tóxico. Embora sua inalação pode ser irritante e causar sérios problemas respiratórios.

Lubrificantes:

a. Estearato de magnésio (octadecanoato de magnésio)

Descrição: O estearato de magnésio é um pó fino, branco e de baixa densidade com odor característico de ácido esteárico. O pó é graxo ao toque e rapidamente adere à pele.

Fórmula: C₃₆H₇₀MgO₄ PM:591,34

Propriedades:

Densidade aparente: 0,286 g/cm³.

Fluxo: pó coesivo e com fluxo pobre.

Ponto de fusão: 117 – 150 °C (grau comercial); 126 – 130 °C (alta pureza).

Solubilidade: praticamente insolúvel em água, etanol e éter; levemente solúvel em etanol e benzeno mornos.

Emprego: Lubrificante de cápsulas e comprimidos (0,25 - 5,0%). O estearato de magnésio é hidrofóbico e pode retardar a dissolução de fármacos em formas farmacêuticas sólidas e, portanto deve ser empregado na menor concentração

possível. Na formulação de cápsulas este lubrificante é empregado em concentrações variando entre 0,25 a 1% para melhorar as propriedades de fluxo da mistura de pós (Allen Jr. et al., 2005). A dissolução de cápsulas é sensível à quantidade de estearato de magnésio. Uma alta concentração de estearato de magnésio e um tempo longo de mistura, pode resultar na formação de um leito hidrofóbico na mistura de pó que não se dispersa após a dissolução do invólucro da cápsula (Samyn & Jung, 1970; Murthy & Samyn, 1977), podendo retardar a penetração dos fluidos gastrintestinais e reduzir a dissolução e absorção do fármaco (Allen Jr. et al., 2005). Um agente tensoativo, como o lauril sulfato de sódio é recomendado neste caso para superar este problema através do favorecimento da molhagem da mistura de pós pelos fluidos gastrintestinais (Caldwell, 1974). O estearato de magnésio é amplamente utilizado em cosméticos, alimentos e formulações farmacêuticas.

Estabilidade e estocagem: O estearato de magnésio é estável e deve ser acondicionado em recipiente bem vedado e armazenado em local fresco e seco.

Incompatibilidades:

É incompatível com ácidos fortes, álcalis e sais de ferro. Deve-se evitar sua mistura com substâncias fortemente oxidantes. O estearato de magnésio não pode ser usado em produtos contendo ácido acetilsalicílico, algumas vitaminas e sais alcalóidicos.

Segurança: É considerado não tóxico como excipiente de preparações para administração oral. Está incluído na lista de ingredientes inativos do FDA para uso em cápsulas, pós e comprimidos para administração oral; comprimidos bucal e vaginal e preparações tópicas.

Deslizante:

a. Dióxido de silício coloidal (sílica coloidal, sílica coloidal anidra, anidrido silício, Aerosil , Cab-O-Sil)

Descrição: É obtida por hidrólise da fase de vapor de um composto de sílica. Apresenta-se como um pó submicroscópico amorfo, fino, não arenoso, leve, branco, higroscópico, inodoro e insípido com tamanho de partícula ao redor de 15 nm.

Fórmula molecular: SiO₂ PM:60,08

Propriedades:

Solubilidade: praticamente insolúvel em solventes orgânicos, água e ácidos, exceto no ácido fluorídrico, solúvel em soluções aquecidas de hidróxidos alcalinos. Forma dispersão coloidal com a água.

Fluxo: seu pequeno tamanho de partícula e grande área de superfície específica proporciona características desejáveis de fluxo.

Emprego: Adsorvente, dessecante, deslizante (0,1 0,5%), agente suspensor (2,0 10%), agente de viscosidade (2,0 a 10%), agente anti-caking. O dióxido de silício coloidal melhora as propriedades de fluxo de pós. É empregado para aumentar a compatibilidade de misturas eutéticas, substâncias deliqüescentes

e higroscópicas (USP Pharmacists Pharmacopeia, 2005). É também frequentemente adicionado em formulações de supositórios contendo excipientes lipofílicos para aumentar a viscosidade e prevenir a sedimentação durante a moldagem. É também utilizado como agente dispersante de líquidos em mistura de pós e como estabilizante de emulsões e espessante em géis e preparações semi-sólidas.

Estabilidade e estocagem: O dióxido de silício coloidal é higroscópico, mas adsorve uma grande quantidade de água sem se liquefazer. Quando utilizado em sistemas aquosos em pH de 0 a 7,5 é efetivo no aumento da viscosidade. Entretanto, em pH maior que 7,5 a propriedade de aumento de viscosidade do dióxido de silício coloidal é reduzida e em pH maior que 10,7 esta propriedade é totalmente perdida devido à dissolução do dióxido de silício, formando silicatos. Deve ser acondicionado em recipiente bem fechado e armazenado em local seco.

Incompatibilidades: É incompatível com preparações contendo dietilestilbestrol. Segurança: É amplamente utilizado em preparações farmacêuticas de uso oral e tópico, sendo considerado uma substância não tóxica e não irritante. Está incluído no Guia de Ingredientes Inativos do FDA para uso em cápsulas, comprimidos, suspensões, preparações transdérmicas e vaginais.

3 - Resultados Encontrados - Padronização

• Excipiente Geral

Aerosil	1,0%
Amido	96,0%
Talco farmacêutico	3,0%

• Excipiente para Anfepramona

Estearato de magnésio.....	1,0%
Aerosil	1,0%
Talco farmacêutico	98,0%

• Excipiente para Anlodipina

Celulose microcristalina	30,0%
Amido	69,5%
Aerosil	0,5%

• Excipiente para Enalapril

Amido	40,0%
Bicarbonato de sódio.....	0,5%
Aerosil	2,0%
Talco farmacêutico	57,5%

• Excipiente para Espironolactona

Amido de milho	60,0%
----------------------	-------

Lactose	31,5%
Celulose microcristalina	5,0%
Estearato de magnésio	3,0%
Aerosil	0,5%

- **Excipiente para Fluoxetina**

Celulose microcristalina	27,5%
Dimeticone-pó	2,04%
Amido de milho	69,96%
Aerosil	0,5%

- **Excipiente para Losartan**

Celulose microcristalina	10,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Aerosil	1,0%
Amido de milho	88,5%

- **Excipiente para Meloxicam**

Citrato de sódio	1,0%
Celulose microcristalina	20,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Aerosil	0,2%
Lactose	78,3%

- **Excipiente para Sinvastatina, lovastatina**

Amido	0,1%
Aerosil	0,5%
Manitol	30,0%
BHT	69,4%

- **Excipiente para Venlafaxina**

Celulose microcristalina	20,0%
Aerosil.....	1,0%
Lactose	79,0%