



Excipientes Co-processados para Compressão Direta de Comprimidos

Lívia C.L.de SÁ BARRETO¹ & Marcílio S.S. da CUNHA-FILHO^{2*}

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia,
Campus Universitario Sur, Universidad de Santiago de Compostela,
Santiago de Compostela, 15782, España.

² Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP),
Rua Costa Sena, Nº 171, Centro, 35400-000, Ouro Preto/MG, Brasil.

RESUMO. A presente revisão bibliográfica tem como objetivo delinear o panorama dos adjuvantes para compressão direta existentes no mercado denominados de excipientes co-processados. Estes materiais são elaborados a partir da combinação de dois ou mais excipientes através de um processamento farmacotécnico originando um produto com propriedades funcionais diferenciadas sem provocar, contudo modificações químicas nas suas estruturas originais. O desenvolvimento de excipientes co-processados responde a recente tendência da fabricação de comprimidos por compressão direta devido as suas vantagens materiais e econômicas. Atualmente existe disponíveis no mercado inúmeras variedades de diluentes co-processados, como Cellactose®, Starlac®, Ludipress®, MicroceLac® e Prosolv® capazes de melhorar as propriedades mecânicas dos princípios ativos viabilizando a compressão direta de fármacos que até então não atendiam aos estreitos requisitos deste processo.

SUMMARY. "Co-processed Excipients for Direct Compression Tablets". The present review aims to outline a panorama of directly compressible adjuvants available in the market named co-processed excipients. These materials are elaborate by combining two or more established excipients through a galenic process producing a unique functional product without chemical changes. The development of co-processed excipients has been carried out in consequence of the recent tendency of tablets manufacture by direct compression owing to its materials and economic advantages. Currently, exist available in the market several sorts of co-processed adjuvants, such as Cellactose®, Starlac®, Ludipress®, MicroceLac® and Prosolv®. These co-processed products are able to improve mechanical properties of active ingredients and make possible a direct compression of drugs that until now do not satisfy the exigencies of this process.

INTRODUÇÃO

A pesquisa na área da tecnologia farmacêutica tem-se centrado nos últimos anos em desenvolver formas de administração sofisticadas como lipossomas, nanopartículas, dispositivos auto-regulados e sistemas vetorizados¹⁻³, cuja tecnologia de fabricação, e mesmo sua eficácia, ainda estão distantes de possuir uma relação de custo-benefício que viabilize sua produção industrial e que, ao menos por enquanto, estarão restritos a um número reduzido de fármacos de elevado valor agregado.

Em contrapartida a indústria farmacêutica,

ainda hoje, concentra seus esforços na veiculação de fármacos através das formas de dosagem tradicionais. Estima-se que 80% de todas as formas farmacêuticas produzidas na indústria sejam concebidas na forma de comprimidos, devido à precisão na dosagem, a boa aceitação pelo paciente, a estabilidade e a facilidade e baixo custo de produção⁴⁻⁶.

A literatura árabe antiga mencionava uma maneira rudimentar de produção de compactos de uso medicamentoso empregando um martelo. Oficialmente, o processo de compressão foi iniciado pela primeira vez em 1843, e desde en-

PALAVRAS CHAVE: Compressão direta, Comprimidos, Excipientes co-processados.

KEY WORDS: Co-processed excipients, Direct compression, Tablets.

* Autor a quem dirigir correspondência: E-mail: marcilio@ef.ufop.br

tão, poucas mudanças foram introduzidas no que se refere à concepção dos comprimidos 7. Estes continuam sendo altamente influenciados pelas propriedades físicas e mecânicas do material a ser compactado. Características apropriadas de fluxo, compressibilidade, compactabilidade e capacidade de diluição devem ser consideradas como fundamentais para a obtenção de comprimidos 8.

Os comprimidos podem ser elaborados por diferentes métodos de produção, conforme se esquematiza na Figura 1. Até bem pouco tempo atrás, as técnicas de granulação por via seca e granulação por via úmida dominavam amplamente a produção desta forma farmacêutica, especialmente esta última, que apesar de ser mais laboriosa, atribuía às partículas da formulação as condições mais idôneas para sua compressão 9.

Recentemente o processo de extrusão por fusão tem se desenvolvido como uma alternativa promissora a elaboração de comprimidos (Fig. 1), atribuindo aos materiais ótimas caracte-

rísticas reológicas, e ao mesmo tempo favorecendo a interação fármaco-excipiente, abrindo excelentes perspectivas para o desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada 10,11. No entanto, esta técnica ainda está em fase experimental, necessitando de mais estudos que permitam contornar os inconvenientes relacionados à estabilidade da preparação, devido a elevadas temperaturas de fusão dos polímeros utilizados, e às dificuldades de transposição à escala industrial 12.

Na última década, com o desenvolvimento de materiais mais apropriados para compressão, ganha espaço o método de compressão direta, claramente mais simples e rápido que os métodos de granulação (Fig. 1), porém extremamente dependente das características do pó para compressão 13. As máquinas compressoras de alta performance, com rendimentos de produção de 100.000 a 200.000 comprimidos/h exigem materiais com excelentes propriedades reológicas e de compactação 8.

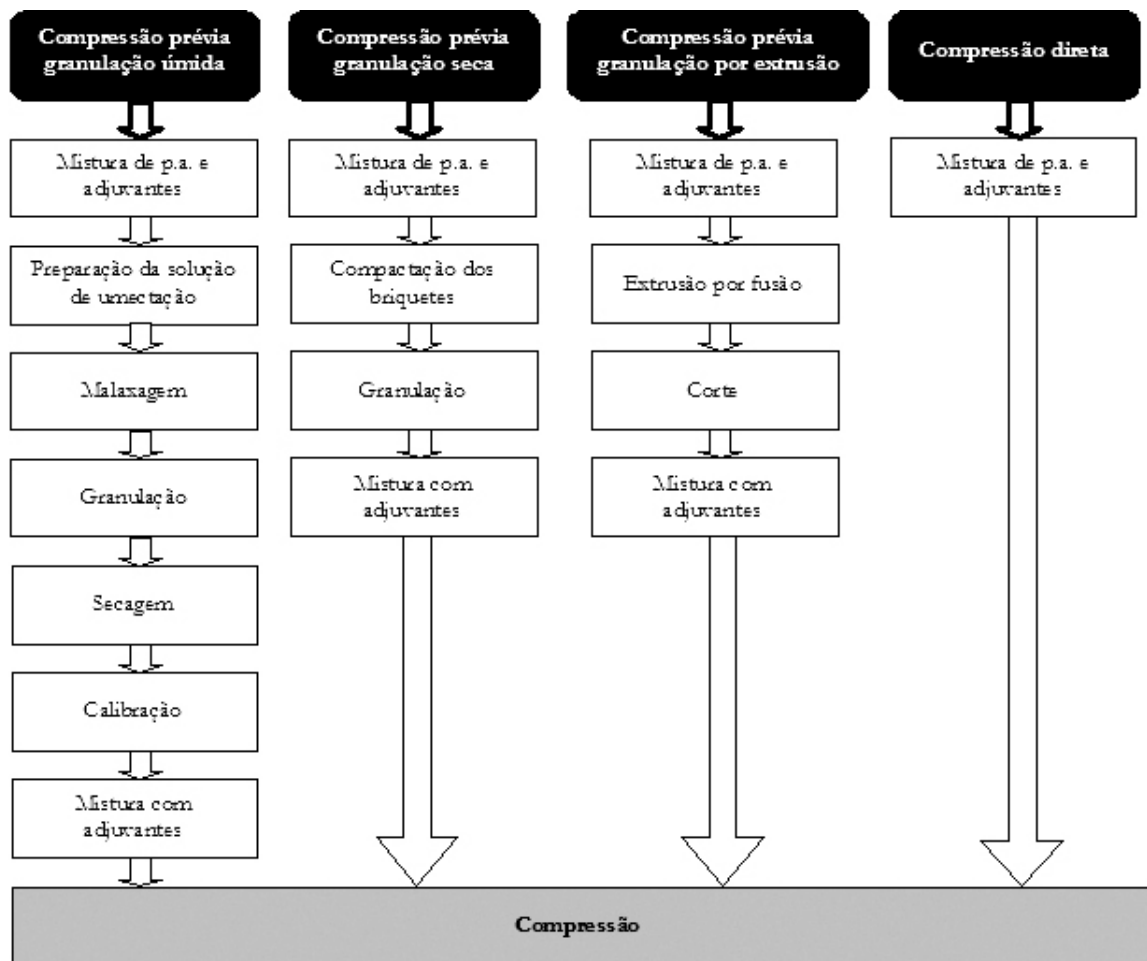


Figura 1. Etapas envolvidas nos diferentes procedimentos de compressão.

Portando é de grande interesse para a indústria farmacêutica a descoberta de novos materiais que permitam superar certas dificuldades do processo de compressão e que possuam por sua vez viabilidade econômica. Neste contexto, os excipientes ganham cada vez maior protagonismo dentro das formulações, passando a assumir múltiplas funções, decisivas para a eficácia, a segurança e a estabilidade das formas farmacêuticas ¹⁴⁻¹⁶.

O objetivo desta revisão bibliográfica é discutir o panorama atual dos materiais para compressão direta enfocando o atual estágio de desenvolvimento dos excipientes co-processados e sua importância para a produção industrial de medicamentos.

COMPRESSÃO DIRETA

A compressão direta caracteriza-se pela compactação de uma mistura de pós de princípios ativos e excipientes apropriados, sem passar por um tratamento prévio ⁹. Este método tem sido apontado como o procedimento de escolha pela indústria farmacêutica para a produção de comprimidos dada a sua rapidez e simplicidade (Fig. 1) ¹³.

A produção industrial de comprimidos por compressão direta utiliza menos maquinaria, gasta menos energia e tempo, utiliza menos espaço e requer menos mão de obra que os métodos tradicionais de granulação, o que se traduz em uma redução acentuada dos custos de fabricação. Soma-se a isto uma maior preservação da máquina compressora e seus acessórios, uma vez que se requerem forças de compressão inferiores, reduzindo assim as possibilidades de quebra e danificação nos punções e matrizes ¹⁷. O número reduzido de etapas torna a validação do processo de produção mais fácil ¹⁸.

A compressão direta agrega outras vantagens além da simplicidade, eficiência e baixo custo de produção. Os comprimidos elaborados por esta técnica são mais estáveis do ponto de vista físico-químico e microbiológico, uma vez que se reduz consideravelmente o número de etapas de fabricação, evitando expor os princípios ativos à umidade ou a estresse luminoso, térmico e mecânico, inerentes aos métodos de granulação (Fig. 1) ¹⁹.

Outro grande atrativo da compressão direta refere-se à rápida desintegração dos comprimidos. No processo de granulação prévia compressão, as partículas de p.a. estão unidas em aglomerados que demoram certo tempo para desfazer-se, enquanto as partículas de p.a. de

comprimidos elaborados por compressão direta se liberam mais facilmente da massa compactada, permitindo um início mais rápido do processo de dissolução ²⁰.

Contudo, estima-se que menos de 20% dos materiais farmacêuticos são capazes de serem submetidos a um processo de compressão direta, tal como são comercializados, devido a propriedades de fluxo, coesão ou lubrificação insatisfatórias ¹⁸. A utilização de adjuvantes concebidos para compressão direta pode modificar as características físicas e mecânicas dos materiais tornando-os aptos à compressão direta.

DESENVOLVIMENTO DE EXCIPIENTES PARA COMPRESSÃO DIRETA

Historicamente, a importância dos excipientes em formulações farmacêuticas era geralmente relegada a um segundo plano, considerando-se que deveriam ser ingredientes baratos, vistos apenas como suportes inertes para os fármacos. O conceito moderno de excipientes foi completamente revisto. O requerimento de eficácia terapêutica dos fármacos passa a ser acompanhado da necessidade de funcionalidade dos excipientes que agora atuam nos aspectos biofarmacêuticos e tecnológicos das formulações ^{14,21}.

O desenvolvimento de excipientes para compressão direta busca melhorar a funcionalidade dos materiais, atribuindo-lhes características como, elevada fluidez, compressibilidade e compactabilidade, segurança farmacológica e toxicológica, compatibilidade com os outros componentes da formulação e seus materiais de envase, estabilidade frente a condições adversas de temperatura, umidade, luz e ar, elevado potencial de diluição e baixo custo ^{14,18,22}.

Existem diferentes estratégias para desenvolver adjuvantes de compressão direta, desde a síntese de novos materiais, a modificação química a partir de substratos conhecidos (semi-síntese) ou o processamento farmacotécnico de materiais já existentes ²³.

A síntese química de novos materiais necessita vários anos de pesquisa e acarreta um elevado custo devido aos ensaios de segurança e toxicidade necessários para aprovação pelas agências regulatórias. São exemplos deste método de obtenção os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose) e as ciclo-dextrinas ^{24,25}.

Modificações físicas e físico-químicas a partir de materiais pré-existentes, muitos deles provenientes da indústria alimentícia, constitui a estratégia mais utilizada para conceber novos exci-

pientes para compressão direta ^{26,27}. Processos de aglomeração, cristalização, granulação, atomização, curado térmico e desidratação são algumas das técnicas utilizadas para modificar a forma, o tamanho, a porosidade e a superfície específica das partículas, melhorando sua fluidez e atribuindo maior capacidade de coesão, viabilizando a compactação dos materiais. Este novo estágio físico de excipientes e materiais já existentes, obtidos pela manipulação das propriedades mecânicas e físicas dos sólidos, é o que se considera, do ponto de vista da tecnologia farmacêutica, como engenharia das partículas ^{8,28}.

Constitui exemplos da engenharia de partículas, a obtenção de diferentes variedades de lactose, um subproduto do leite que pode assumir diferentes formas cristalinas e amorfas com propriedades mecânicas específicas. A α -lactose mono-hidratada possui excelentes propriedades de fluxo e se compactam por fragmentação, enquanto que sua forma anidra amorfa se compacta por deformação plástica, possui menor tendência à reação de Maillard e apresenta melhores características para o re-processamento ^{29,30}.

A celulose microcristalina para compressão direta, comercialmente conhecida como Avicel[®], é obtida a partir da despolimerização da celulose, sendo composta por um pó cristalino formado por microfibras porosas. Possui excelentes propriedades de compactação e fluxo. Sua variedade PH 101, atribui aos comprimidos elevada dureza, porém lenta desintegração, enquanto que sua variedade PH 102, de maior tamanho de partícula, desintegra-se mais rápido, atribui menor dureza aos comprimidos e permite um enchimento mais homogêneo da matriz de compressão, gerando menor variação de peso ³¹⁻³³.

Outros diluentes para compressão direta bastante utilizados comercialmente, são o Starch 1500[®], um amido de milho pregelatinizado que possui maior fluidez que o amido natural, mantendo suas propriedades de desintegração, o Emcompress[®], um fosfato di-cálcico di-hidratado, e algumas variedades de açúcares como o Nutab[®] e o Emdex[®], produtos derivados do manitol e do sorbitol ³⁴.

Contudo, o processamento tecnológico de excipientes como mono-componentes, possui certa limitação quanto às melhorias funcionais, devido aos restritos intervalos de modificação manejáveis. Como alternativa para ampliar as possibilidades de melhorias funcionais, foi proposto o processamento conjunto de misturas de

excipientes com o objetivo de combinar as vantagens de cada componente separadamente, e ao mesmo tempo, reduzir duas deficiências ¹⁸.

EXCIPIENTES CO-PROCESSADOS

Denomina-se de excipiente co-processado ou tecno-processado a combinação de dois ou mais excipientes misturados em proporções adequadas, que após um processamento farmacotécnico geram um novo produto com melhores propriedades para compressão direta que sua simples mistura física ^{28,35}.

O processamento físico, o qual é submetido esta combinação de componentes, introduz importantes melhoras na conduta de compressão destes produtos, permitindo contornar suas principais limitações e ampliar seus aspectos positivos, aumentando o valor agregado do produto, sem provocar modificações químicas nas suas estruturas originais ¹⁸.

O desenvolvimento dos excipientes co-processados começa com a seleção dos excipientes a serem combinados, sua proporção ótima e a seleção do método de processamento mais adequado para a obtenção dos parâmetros físico-químicos desejados, aliado a uma transposição apropriada à escala industrial ⁸. Este trabalho pode ser dificultado devido à possibilidade de interferências negativas nas características funcionais entre determinados excipientes ³⁶. Ao final é necessário encontrar uma boa relação entre funcionalidade e preço.

Na Tabela 1 podem-se apreciar alguns exemplos de excipientes co-processados mais representativos encontrados no mercado e suas principais características. Existem disponíveis na literatura bastantes dados sobre as vantagens e possibilidades farmacêuticas que oferecem os excipientes co-processados, no entanto, pouco se tem estudado sobre a interação físico-química entre os componentes e os mecanismos envolvidos nas melhorias mecânicas destes compostos ⁸.

Alguns estudos confirmam a manutenção da integridade química de seus componentes originais através de ensaios de XRPD, NMR de sólido e FTIR. Este último aspecto facilita sua rápida inclusão no mercado, sem ter que passar pelos rigorosos ensaios de segurança necessários para uma nova entidade química ^{37,38}.

A seguir descrevem-se brevemente os excipientes co-processados para compressão direta de maior interesse industrial e as informações disponíveis na literatura sobre suas propriedades.

Cellactose®

A cellactose®, fabricada pela alemã Meggle, está disponível no mercado desde 1990, sendo constituída por uma mistura de α -lactose monohidratada com celulose em pó³⁹. Este produto busca combinar as características favoráveis de hidrossolubilidade e fluxo da lactose com as excelentes propriedades de desintegração da celulose, mantendo a boa conduta de compressão de ambos os materiais. A facilidade de compactação deste produto pode ser explicada pela consolidação particular através de dois mecanismos, fragmentação da lactose, e deformação plástica atribuída à celulose^{40,41}. Outra característica relevante da cellactose® diz respeito a sua reduzida sensibilidade a lubrificantes, ou seja, não perde aderência ou coesividade em presença deste adjuvante⁴². Alguns estudos apontam a um excelente potencial de diluição, superior inclusive, a outros preparados para compressão direta, como o Avicel®^{43,44}.

Este excipiente é obtido através de atomização em um processo de aglomeração que origina partículas macroporosas praticamente esféricas⁴⁵. A lactose reveste as fibras de celulose microcristalina reduzindo a tendência da mesma em captar umidade. Vários autores reportam as características superiores deste excipiente de

compressão direta quanto à compressibilidade e à compactabilidade, quando comparado com suas misturas físicas ou mesmo com outros excipientes co-processados, o que faz desta marca comercial uma das mais utilizadas no mundo^{18,46-50}.

MicroceLac®

Excipiente tecno-processado produzido pela Meggle, constituído por lactose monohidratada e celulose microcristalina. Apresenta uma capacidade de compactação superior a de seus componentes isolados e atribui elevada dureza aos comprimidos, permitindo uma redução significativa da força de compressão⁵¹. Em um estudo comparativo do microceLac® frente a misturas físicas de celulosa microcristalina com diferentes tipos de lactose, se conclui que a obtenção deste excipiente co-processado por atomização atribui propriedades de fluxo muito superiores a suas misturas físicas³⁰.

Ludipress®

O Ludipress® foi um dos primeiros excipientes co-processados introduzidos no mercado em 1988, pela empresa BASF com sede na Alemanha, sendo constituído por partículas esféricas de lactose revestidas com o aglutinante polinil-

Nome de marca	Fabricante	Composição	Tecnologia de obtenção	Características
Cellactose®	Meggle/ Alemanha	75% celulose em pó + 25% α -lactose-monohidratada	atomização	Excelente compressibilidade e compactabilidade. Boa desintegração. Aumento da estabilidade física.
MicroceLac®	Meggle/ Alemanha	75% α -lactose-monohidratada + 25% celulose microcristalina	atomização	Excelente compressibilidade e compactabilidade.
StarLac®	Meggle/ Alemanha	85% α -lactose-monohidratada + 15% de amido de milho	atomização	Excelente compressibilidade e desintegração. Boa compactabilidade
Ludipress®	BASF/ Alemanha	93,4% α -lactose-monohidratada + 3,2% PVP + 3,4% crospovidona	granulação	Excelentes propriedades de fluxo. Utilizado em matrizes de liberação prolongada.
Ludipress LCE®	BASF/ Alemanha	96,5% α -lactose-monohidratada + 3,5% crospovidona	aglomeração	Excelentes propriedades de fluxo. Evita segregação de misturas. Componentes totalmente solúveis em água.
Prosolv®	JRS PHARMA/ EUA	98% celulose microcristalina + 2% dióxido de silicone coloidal	aglomeração	Excelentes propriedades de fluxo. Atribui excelente uniformidade de conteúdo. Estabiliza p.a. higroscópicos.

Tabela 1. Excipientes co-processados para compressão direta.

pirrolidona e o desintegrante crospovidona ⁵². Este adjuvante simplifica o desenvolvimento de formulações uma vez que apenas 3 componentes seriam necessários para as fórmulas mais básicas – p.a., Ludipress® e lubrificante ⁵³.

No entanto, estudos apontam que a desintegração de comprimidos de Ludipress® é mais lenta que a de comprimidos preparados com Cellactose®, Tablettose®, e Avicel PH101® ^{51,54}. Em algumas formulações a adição de mais aglutinante e desintegrante faz-se necessária ⁵⁵. Quanto a suas propriedades de fluxo, medidas baseadas em ângulo de repouso estático e dinâmico atribuem ao Ludipress® os melhores valores de fluidez quando comparados com o Avicel PH 101®, com a Cellactose® e com a lactose anidra ⁵⁶.

Sua efetividade como diluente parece depender fortemente do princípio ativo utilizado. Formulações elaboradas com aspirina conseguem incorporar valores superiores a 70% de p.a. ⁵⁵, enquanto que ao ser formulado com o paracetamol possui um potencial de diluição inferior ao Avicel®, a Elcema G250® e a Elcema P050® ⁵³.

Este excipiente tem sido também utilizado como componente de matrizes de liberação prolongada. Este efeito pode ser interpretado pelo bloqueio dos poros de matrizes poliméricas provocados por este excipiente, favorecendo uma liberação retardada do fármaco ⁵⁷⁻⁵⁹. Recentemente uma nova variedade deste adjuvante foi lançada no mercado, o Ludipress LCE®, constituído por lactose monohidratada como diluente e polivinilpirrolidona como aglutinante, diferenciando da forma convencional pela ausência de desintegrante. Esta variedade apresenta boas propriedades de fluxo e compressão, e parece oferecer uma menor segregação em misturas, sendo especialmente indicado para compressão direta de fármacos de baixa dosagem. Apresenta ainda componentes totalmente solúveis em água sendo, portanto apropriado para a produção de comprimidos mastigáveis e efervescentes ⁶⁰.

StarLac®

Excipiente coprocessado composto por lactose e amido de milho preparado por atomização lançado recentemente pela empresa alemã Meggle. Este produto possui boas propriedades reológicas devido à forma esférica das partículas e a uma distribuição de tamanho de partícula fechada, com 90% das partículas de tamanho inferior a 250 µm ⁶¹. A combinação de seus componentes consegue atribuir aos comprimidos à base de Starlac® excelente dureza, devido à lacto-

se, aliada a uma rápida desintegração, atribuída ao amido ⁶².

Estudos recentes demonstram que esta combinação de excipientes consegue incrementar o índice de Carr e a dureza de comprimidos reduzindo ao mesmo tempo sua friabilidade ⁶³. A formação de partículas compostas entre o amido amorfo e os cristais de lactose aumenta a compressibilidade e a capacidade de compactação dos componentes. Em formulação com o ácido ascórbico, é possível incorporar o princípio ativo em comprimidos por compressão direta em uma proporção de até 70%, enquanto que a mistura física de amido e lactose este valor é de somente 30% ⁶⁴⁻⁶⁵.

Prosolv®

Celulose microcristalina combinada com dióxido de silicone coloidal em elevado grau de dispersão, em uma mistura patenteada pela multinacional JRS PHARMA. Possui elevada capacidade de fluxo e compressibilidade, comparado com seus componentes originais, ou mesmo a sua mistura física ⁶⁶⁻⁶⁸. O processo de silicificação da celulose não altera seu aspecto físico ou sua estrutura química, não sendo verificados câmbios polimórficos ³⁷.

Prosolv® consegue aumentar a estabilidade de preparações farmacêuticas através da redução da capacidade de absorção de umidade dos p.a.. Estudos realizados demonstram uma diminuição da degradação por oxidação em comprimidos elaborados com Prosoolv® em comparação com excipientes convencionais. A levotiroxina teve sua velocidade de decomposição diminuída em 50% com a utilização da celulose microcristalina silicificada ⁶⁹. Formulações contendo Prosoolv® melhoram significativamente a uniformidade de conteúdo de comprimidos devido à capacidade de dispersar uniformemente fármacos, mesmo em doses baixas. A elevada superfície específica deste material aliada a uma maior rugosidade superficial, quando comparado à celulose microcristalina, melhoram a capacidade de dispersão e diluição dos p.a. conferindo um caráter multifuncional a este adjuvante ^{70,71}.

Outros excipientes co-processados

Apesar de seu conceito simples e elementar, os excipientes co-processados podem ser considerados uma novidade do ponto de vista da tecnologia farmacêutica. Até pouco tempo atrás apenas algumas variedades comerciais estavam disponíveis. Nos últimos anos uma segunda ge-

ração de excipientes co-processados tem sido introduzida no mercado, vários deles ainda pouco estudados pela literatura científica, no entanto, segundo seus fabricantes, prometem trazer benefícios ainda mais interessantes que os tradicionais já estabelecidos no mercado. A seguir alguns exemplos destes novos compostos tecnológicos.

Avicel CE15[®]: variedade de celulose microcristalina adicionada de goma guar, obtida por atomização pela Americana FMC. Este excipiente esta concebido para compressão direta de comprimidos mastigáveis, atribuindo características de sabor e textura superiores a outros diluentes comerciais, apresentando tamanho de partícula médio de 75 µm ^{72,73}.

Ludiflash[®]: constitui uma das maiores apostas da multinacional BASF no mercado de excipientes para compressão direta de comprimidos de desintegração rápida (*flash*). É constituído por uma mistura tecnoprocessada de manitol, crospovidona, polivinilacetato e povidona, adequada à compressão direta a partir da simples mistura física deste excipiente com o princípio ativo e um lubrificante. Este excipiente esta concebido para desintegrar-se imediatamente na língua com elevada palatabilidade ⁷⁴⁻⁷⁶.

Lycatab[®] *Mineral*: este excipiente co-processado para compressão direta produzido pela empresa francesa Roquette combina o diluente amido de milho em pequena proporção (10%), com o componente ativo para osteoporose carbonato de cálcio. Este produto reúne o carbonato de cálcio na forma cristalina e amido de milho na forma granulada obtendo um produto com tamanho de partícula médio de 200 µm e elevada capacidade de compactação, rápida desintegração e elevada densidade ⁷⁷.

F-MELT[®]: Produto co-processado desenvolvido pela japonesa Fuji Chemical, elaborado por atomização dos carboidratos manitol e xilitol, adicionado de componentes inorgânicos e de agentes desintegrantes ⁷⁸. Este excipiente para compressão direta apresenta partículas esféricas de elevada densidade e compressibilidade capazes de originar comprimidos porosos que se desintegram facilmente em água, com tempo de desintegração inferior a 30s ⁷⁹.

CONCLUSÕES

A manipulação física e farmacotécnica dos sólidos, modernamente conhecida com engenharia das partículas, torna possível a modulação das propriedades fundamentais do estado sólido, como morfologia, tamanho da partícula,

superfície específica, porosidade e densidade direcionando desta forma, a funcionalidade dos materiais farmacêuticos. Este processamento tecnológico proporciona melhorias funcionais apenas limitadas quando realizado em um único excipiente, no entanto, a engenharia das partículas aplicada a dois ou mais componentes permite ampliar o leque de possibilidades destes excipientes, denominados co-processados, minimizando suas deficiências e potencializando suas qualidades.

O desenvolvimento de excipientes co-processados responde a recente tendência da fabricação de comprimidos que está completamente voltada para a técnica de compressão direta devido as suas vantagens materiais e econômicas. Somam-se a isto a melhor adaptação desta classe de adjuvantes as máquinas de comprimir de alta velocidade que demandam misturas com propriedades de fluxo e compactação superiores.

Atualmente existe disponíveis no mercado um número razoável de excipientes co-processados amplamente difundidos na rotina industrial farmacêutica, o que tem possibilitado a aplicação do processo de compressão direta a elevado número de princípios ativos, incluindo aqueles de deficientes propriedades mecânicas, melhorando consideravelmente sua compressibilidade e compactabilidade, abrindo assim excelentes perspectivas para a compressão direta de fármacos que até então não atendiam aos estreitos requisitos deste processo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kost, J. & R. Langer (2001) *Adv. Drug. Deliv. Ver.* **46**: 125-48.
2. Youan, B.B.C. (2004) *J. Control. Rel.* **98**: 337-53.
3. Formariz, T.P., C.H.B. Terruggi, A.A. Silva-Júnior, M.V. Scarpa & A.G. Oliveira (2006) *Lat. Am. J. Pharm.* **25**: 619-26.
4. Shangraw, R.F. & D.A. Demarest (1993) *Pharm. Technol.* **17**: 32-44.
5. Rasenack, N. & B.W. Muller (2002) *Int. J. Pharm.* **244**: 45-57.
6. Aulton, M.E. (2007) *"Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines"* 3rd ed. Elsevier LTD, Oxford.
7. Çelik, M. (1996) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **22**: 1-10.
8. Nachaegari, S.K. & A.K. Bansal (2004) *Pharm. Tech. Jan*: 52-64.
9. Vila Jato, J.L. (1997) *"Tecnología Farmacéutica"* Volume II. Síntesis, Madrid.

10. Hülsmann, S., T. Backensfeld, S. Keitel & R. Bodmeier (2000) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **49**: 237-42.
11. Fukuda, M., N.A. Peppas & J.W. McGinity (2006) *Int. J. Pharm.* **310**: 90-100.
12. Breitenbach, J. (2002) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **54**: 107-17.
13. Bolhuis, G.K. & N.A. Armstrong (2006) *Pharm. Dev. Tech.* **11**: 111-24.
14. Pifferi, G. & P. Restani (2003) *Il Farmaco* **58**: 541-50.
15. Lavaselli, S.A. & R.J. Rasia (2004) *Lat. Am. J. Pharm.* **23**: 59-66.
16. Chiappetta, D.A., E.P. Gergic, M.J. Legaspi, G.N. Cantarelli, M.F. Garcia Gamboa & C. Bregni (2006) *Lat. Am. J. Pharm.* **25**: 360-5.
17. Rubinstein, M.H. (1998) "Tablets Pharmaceutics: The Science of Dosage of form", 1st ed. Churchill, UK, 304-321.
18. Gohel, M.C. & P.D. Jogani (2005) *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **8**: 76-93.
19. Ibrahim, Y.K.E. & P.F. Olurinola (1991) *Pharm. Acta. Helv.* **66**: 298-301.
20. Jivraj, M., L.G. Martini & C.M. Thomson (2000) *PSTT.* **3**: 58-63.
21. Lesney, M.S. (2001) *Today's Chemist at Work*. **Jan**: 38-43.
22. Guerin, E., P. Tchoroloff, B. Leclere, D. Tanguy, M. Deleuil & G. Couaraze (1999) *Int. J. Pharm.* **189**: 91-103.
23. Aaltonen, J., M. Alles, S. Mirza, V. Koradia, K.C. Gordon & J. Rantanen (2009) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **71**: 23-37.
24. Reimerdes, D. (1993) *Manuf. Chem.* **64**: 14-15.
25. Sá Barreto, L.C.L. & M.S.S. Cunha-Filho (2008) *Lat. Am. J. Pharm.* **27**: 629-36.
26. Shangraw, R.F. (1997) *Pharm. Technol.* **21**: 36-42.
27. Steinberg, M., L. Blecher & A. Mercill (2001) *Pharm. Technol.* **25**: 62-64.
28. York, P. (1992) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **18**: 677-721.
29. Gohel, M.C., L.D. Patel, A.F. Amin, P.D. Jogani, S.B. Bajaj & G.J. Patel (1999) *Int. J. Pharm. Excip.* **1**: 86-92.
30. Michoel, A., P. Rombaut & A. Verhoye (2002) *Pharm. Dev. Technol.* **7**: 79-87.
31. Lahdenpaa, E., M. Niskanen & J. Yliruusi (1997) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **43**: 315-22.
32. Obae, K., H. Iilima & K. Imada (1999) *Int. J. Pharm.* **182**: 155-64.
33. Hwang, R. & G.R. Peck (2001) *Pharm. Technol.* **24**: 112-32.
34. American Pharmaceutical Association (2006) "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th ed. Pharmaceutical Press, London.
35. Clerch A.V. (2008) Tesis doctoral. "Aportación al Diseño de un Nuevo excipiente tipo -coprocesed product- para Compresión Directa". Barcelona.
36. Moreton, R.C. (1996) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**: 11-23.
37. Toby, M.J., G.P. McCarthy, J.N. Staniforth & S. Edge (1998) *Int. J. Pharm.* **169**: 183-94.
38. Russel, R. (2004) *Pharm. Technol.* **27**: 38-50.
39. Reimerdes, D. & K.P. Aufmuth (1992) *Manuf. Chem.* **63**: 21-4.
40. Garr, J.S. & M.H. Rubinstein (1991) *Pharm. Tech. Int.* **3**: 24-7.
41. Armstrong, N.A., G. Roscheisen & M.R. Al-Aghbar (1996) *Manuf. Chem.* **67**: 25-6.
42. Estrada Flores, L., A.R. López & J. J. Díaz Esquivel (2000) *Drug Dev. Ind. Pharmacy.* **26**: 297-305.
43. Estrada Flores, L., A.R. López & J. J. Díaz Esquivel (2000) *Drug Dev. Ind. Pharmacy.* **26**: 465-9.
44. Casalderey, M., C. Souto, A. Concheiro, J.L. Gómez-Mmoza, R. Martínez-Pacheco (2004) *Chem. Pharm. Bull.* **52**: 398-401.
45. Meggle Pharma corporation, Wasserburg, Germany <<http://www.meggle-pharma.de/pt/products/uebersicht/cellactose80/>> [acceso jan.2009].
46. Munoz-Ruiz, A., J.M. Borrero-Rubio & M.R. Jimenez-Castellanos (1992) *Pharm. Acta. Helv.* **67**: 223-6.
47. Plaizier-Vercammen, J.A. & H. Van Den Bossche (1993) *Drugs Made in Germany* **36**: 133-7.
48. Ruiz, A., M.C. Perales, M.V. Antequera, T. Villar, N. Munoz & M.R. Castellanos (1993) *Int. J. Pharm.* **95**: 201-7.
49. Belda, P.M. & J.B. Mielck (1996) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **42**: 325-30.
50. Arida, A.I. & M.M. Al-Tabakha (2008) *Pharm. Dev. Tech.* **13**: 165-75.
51. Goto, K., H. Sunada, K. Danjo & Y. Yonezawa (1999) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **25**: 869-78.
52. Pifferi, G., P. Santoro & M. Pedrani (1999) *Il Farmaco* **54**: 1-14.
53. Baykara, T., G. Duman, K.S. Ozesener, S. Ordu & B. Ozates (1991) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **17**: 2359-71.
54. Whiteman, M. & R.J. Yarwood (1988) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **14**: 1023-40.
55. Plaizier-Vercammen, J.A. & H. Van Den Bossche (1992) *Pharm. Ind.* **54**: 973-7.
56. Munoz-Ruiz, A., M.C. Monedero Perales, M.V. Velasco Antequera, T. Payan Villar, N. Munoz-Munoz & M.R. Jimenez-Castellanos (1993) *Int. J. Pharm.* **95**: 201-7.
57. Cavallari, C., B. Albertini, L. Rodriguez, A.M. Rabasco & A. Fini (2005) *J. Control Rel.* **102**: 39-47.
58. Sengel C.T., C. Hasçiçek & N. Gönül (2006) *J. Microencapsul.* **23**: 135-52.

59. Sengel C.T., C. Hasçicek & N. Gönül (2008) *J. Microencapsul.* **25**: 257-66.
60. Kolter, K., R. Heinz & B. Fussnegger (2003) *Excipients & Actives for Pharma.* **10**: 2-3.
61. Meggle Pharma corporation, Wasserburg, Germany <<http://www.meggle-pharma.de/en/products/uebersicht/starlac/>> [acesso jan.2009].
62. Hauschild, K. & K.M. Picker (2004) *AAPS Pharmasci.* **6**: article16.
63. Gohel, M.C. & P.D. Jogani (2003) *Indian J. Pharm. Sci.* **65**: 31-8.
64. Wagner, K.G. & J.A. Dressler (2003) *Pharm. Technol. Eur.* **15**: 33-40.
65. Wagner, K.G. & J.A. Dressler (2002) *Pharm. Ind.* **64**: 992-9.
66. Lukkonen, P., T. Schaefer, L. Hellen, A. Juppo & J. Yliruusi (1999) *Int. J. Pharm.* **188**: 181-92.
67. Hwang, R. & G.R. Peck (2001) *Pharm. Technol.* **24**: 112-32.
68. Zhang, Y., Y. Law & S. Chakrabarti (2003) *AAPS PharmaSciTech.* **4**: article 62.
69. Kachrimanis, K., I. Nikolakakis & S. Malamataris (2003) *J. Pharm. Sci.* **92**: 1489-501.
70. Bolhuis, G.K., B. Veen, Y.S. Wu, K. Zuuraman & H.W. Frijlink (2005) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **59**: 133-138.
71. JRS Pharma corporation, N.Y. USA <http://www.jrspharma.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo_prosolv_smcc.shtml/> [acesso jan.2009].
72. Kasraian, K. & T. Havlir, inventors. Pfizer Global Rrsch & Development Groton US assignee (2008) "*Palatable chewable tablet*". European Patent EP1494654. 2008 0312.
73. FMC corporation, Philadelphia, PA USA. <<http://www.fmcbiopolymer.com / pharmaceutical / Products /Avicelforsoliddoseforms/ tabid /2920/Default.aspx>>[acesso jan.2009].
74. Kruse, S., S. Gebert, K. Meyer-Böhm, A. Maschke & K. Kolter (2007) "*Development of Orally Disintegration Tablets Based on New Excipient*" AAPS 2007, 11-15 November 2007, San Diego, CA, USA.
75. Wichtner, M., K. Meyer-Böhm, A. Maschke & K. Kolter (2007) "*Application Related Properties of a New Fast Dispersible Excipient*" CRS 34th Annual Meeting & Exposition in Long Beach, 7-11 July 2007, California, USA.
76. Kruse, S., S. Gebert, K. Meyer-Böhm, A. Maschke & K. Kolter (2008) "*Compression Characterization and Lubricant Sensitivity of Orally Disintegrating Tablets Based on Ludi-flash®*" APV World Meeting 7-10 April 2008, Barcelona, Spain.
77. Roquette corporation, France <http://roquette-pharma.com/delia-CMS/products_and_applications_zoom /article_id-570/topic_id-50/> [acesso jan.2009].
78. Gonnissen, Y., J.P. Remon & C. Vervaeet (2007) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **67**: 220-6.
79. Fuji Chemical Industry corporation, Japan <<http://www.fujichemical.co.jp/english/f-melt.html>> [acesso jan.2009].