

Excipient 

DIL  ***CAP***

Literatura

Excipient

Do ponto de vista galênico, para realizar o preparo de uma forma farmacêutica é imprescindível a utilização de excipientes. O termo excipiente é originado do latim, excipere, que significa receber (o excipiente recebe o ingrediente ativo).

Por muito tempo acreditou-se que os excipientes eram substâncias farmacologicamente inertes, utilizadas para otimizar a manipulação de fórmulas, proteger o fármaco e facilitar o transporte do princípio ativo. Entretanto, esse conceito vem passando por mudanças, pois com o avanço da tecnologia, foi possível obter um controle de qualidade mais eficiente, possibilitando analisar os excipientes mais cuidadosamente.

Atualmente, além das funções tradicionais, o excipiente precisa exercer a função de adjuvante, auxiliando o ingrediente ativo a promover a sua atividade através da influência na liberação a partir da forma farmacêutica. Portanto, é considerado como um ingrediente essencial para o bom desempenho da formulação, garantindo maior biodisponibilidade, solubilidade, estabilidade, acurácia da dose e melhora das características organolépticas, favorecendo a maior adesão ao tratamento.

Para que uma formulação possua um bom desempenho, necessita atender alguns requisitos, como ingredientes farmacêuticos ativos com qualidade, eficácia terapêutica e segurança dos ingredientes. Já os excipientes, além de qualidade e segurança, é necessário possuir funcionalidade, sendo definida como as propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas do componente.

Pré-requisitos para IFAs e excipientes

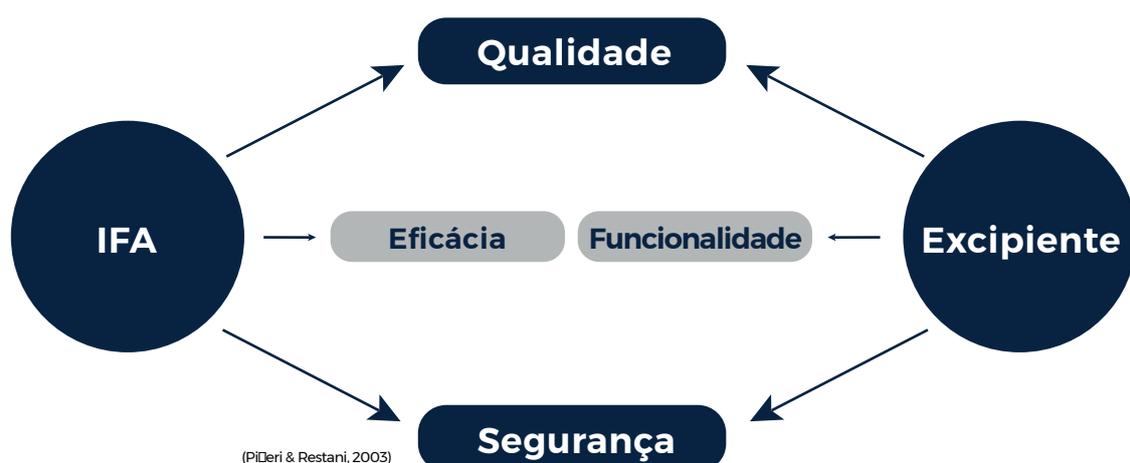


Figura 1 – Principais requisitos para um ingrediente farmacêutico ativo e excipientes (PIFFERI; RESTANI, 2003).

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

🏠 www.excipienta.com.br/

📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303

Excipient

A disponibilidade de excipientes no mercado representa um número bem expressivo, onde estima-se haver mais de mil ingredientes utilizados pelo mercado magistral e pela indústria farmacêutica para atender as mais diversas formulações.

Abaixo encontra-se a tabela da classificação química dos excipientes:

Classificação química dos excipientes farmacêuticos
Água, álcoois;
Ésteres, éteres, ácidos carboxílicos;
Glicerídeos e ceras;
Carboidratos (mono, di e polissacarídeos);
Hidrocarbonetos e derivados halogenados;
Polímeros (naturais e sintéticos);
Minerais;
Proteínas;
Conservantes, corantes e edulcorantes;
Surfactantes etc..

(PIFFERI; RESTANI, 2003)

 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

 www.excipienta.com.br/

 @excipienta

 0800 704 8303



Excipient

Classificação dos excipientes

Categoria de excipiente	Função na formulação	Exemplos
Diluentes	Preenchimento	Lactose, amido, amido pré-gelatinizado, dextrose, sorbitol, celulose, microcristalina, fosfato de cálcio di-hidratado, maltodextrina.
Aglutinantes	Confere qualidades coesivas ao material pulverulento	Goma arábica, gelatina, pasta de amido, povidona, glicose, CMC.
Desintegrantes / superdesintegrantes	Facilita a desintegração após a administração	Amidos, amidos modificados (ex. glicolato sódico de amido), copolímeros (croscarmellose, crospovidona).
Lubrificantes	Reduz a fricção inter-partículas, reduz a adesão e melhora o fluxo	Talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, PEG, óleo vegetal hidrogenado.
Sorbentes (adsorventes, absorventes)	Resistência à umidade	Silica gel, carvão ativado, caulim, etc.
Estabilizantes: quelantes e antioxidantes	Prevenir ou bloquear reações oxidativas	EDTA-Na ₂ , BHT, BHA, cloridrato de cisteína, ácido ascórbico, tocoferóis, palmitato de ascorbila, etc.
Edulcorantes	Adoçante. Limitado a comprimidos mastigáveis e de dissolução bucal, pós para suspensão extemporânea	Manitol, sacarose, sacarina sódica, aspartame, acessulfame de K, neohesperidina, taumatina, esteviosídeo, etc.
Flavorizantes	Conferência de sabor e odor (limitado a FF de dissolução bucal)	Diversos flavorizantes diversos em pó.
Agentes molhantes/ surfactantes/ dispersantes	Redução da tensão superficial, aumento da dispersão e solubilização	LSS, docusato sódico, ésteres de sorbitanos (Tweens)

Outros: corantes e pigmentos, tampões (carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, glicinato de alumínio, hidróxido de alumínio, óxido de magnésio), agente de revestimento ou filmógeno (HPMC, etilcelulose, polímeros sintéticos);

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

🏠 www.excipienta.com.br/

📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303



Critérios para escolha de excipientes para cápsulas duras

O sistema de classificação biofarmacêutica foi desenvolvido em 1995 por Amidon e colaboradores com objetivo de classificar os fármacos destinados à administração por via oral, baseado nas suas propriedades de solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal. Portanto, esta classificação baseia-se na fração real absorvida do fármaco, não levando em consideração aspectos relacionados à estabilidade química ou metabólica do mesmo.

Classe I Alta solubilidade Alta permeabilidade	Classe II Baixa solubilidade Alta permeabilidade	Sistema de classificação biofarmacêutica · Propriedades de solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal · Via oral - limitações de absorção
Classe III Alta solubilidade Baixa permeabilidade	Classe IV Baixa solubilidade Baixa permeabilidade	

Classe I – alta solubilidade e alta permeabilidade (anfifílico)

Apresentam poucos problemas de biodisponibilidade, conseqüentemente, apresentam poucos requerimentos para escolha do excipiente.

Classe II – baixa solubilidade e alta permeabilidade (lipofílico)

Apresentam a dissolução como um fator limitante da absorção. Portanto, para os fármacos que apresentam baixa solubilidade, é recomendável optar por excipientes que auxiliem na dissolução, como a lactose ou outro excipiente solúvel e a utilização de agentes molhantes e desintegrantes.

Classe III – alta solubilidade e baixa permeabilidade (hidrofílico)

Possuem absorção limitada pela permeabilidade.

Classe IV – baixa solubilidade e baixa permeabilidade (hidrofóbico)

Podem apresentar muitas dificuldades à biodisponibilidade oral, e alguns podem ser melhores formulados na forma solubilizada, como em líquidos anidros e massa semissólida para posterior encapsulação.



Uso de excipientes antioxidantes em formas farmacêuticas sólidas de uso oral

Quando se trata de estabilidade de formulações, é sabido que interações físicas e químicas entre IFAs e excipientes constituem fatores impactantes em relação à mesma. Fatores físicos como a luz, calor e umidade podem desencadear ou acelerar reações químicas indesejáveis, como oxidação, hidrólise, descarboxilação, racemização e fotólise, os quais comprometem potencialmente a estabilidade do medicamento.

Diversos excipientes são normalmente usados em preparações sólidas para modular a estabilidade de IFAs. Excipientes antioxidantes são adicionados para aumentar a estabilidade de IFAs suscetíveis a degradação por oxidação.

Os antioxidantes atuam retardando ou inibindo a oxidação de compostos orgânicos ou inorgânicos, prevenindo o início e a propagação das reações de oxidação. Podem ser empregados em preparações líquidas, semissólidas e também em formas farmacêuticas sólidas. A conduta mais comum empregada para minimizar oxidação é adicionar um antioxidante ao sistema. A seleção de um antioxidante apropriado é dependente de vários fatores, incluindo solubilidade, localização do agente antioxidante na formulação, estabilidade química e física em ampla faixa de pH, compatibilidade, odor, alteração de cor, toxicidade, irritabilidade, potência, efetividade em baixas concentrações, ausência de carcinogenicidade e de efeitos sensibilizantes. O efeito de um antioxidante depende, todavia, que seu potencial de oxidação seja maior que aqueles potenciais dos outros ingredientes da formulação. A capacidade redutora de um composto pode servir como um significativo indicador do seu potencial de atividade antioxidante.

Entre os principais antioxidantes empregados em preparações farmacêuticas, estão incluídos o butil hidroxitolueno (BHT), butil hidroxianisol (BHA), alfa-tocoferol, palmitato de ascorbila, cisteína, metabissulfito de sódio, dentre outros. Considerando o desenvolvimento de formulações farmacêuticas sólidas de uso oral com a presença de IFAs com suscetibilidade potencial para oxidação; o emprego de excipientes contendo antioxidantes representa uma forma racional de manter a estabilidade da preparação ao longo do tempo de uso e armazenamento do medicamento.



Excipient

DiluCap® Antioxi como excipiente antioxidante para o preparo de cápsulas

O DiluCap® Antioxi é um excipiente da família DiluCAP® especialmente desenvolvido para o preparo de formulações na forma de cápsulas duras contendo IFAs sensíveis à oxidação. Representa uma solução prática para o preparo de formulações de cápsulas estáveis e eficazes. Sua composição inclui excipientes com função antioxidante, possuindo também características de fluxo livre desejáveis no preenchimento de cápsulas duras.

Excipientes, formas farmacêuticas patient-friendly e aderência ao tratamento medicamentoso

O tratamento de várias doenças crônicas comuns inclui o uso da farmacoterapia à longo prazo. Embora a maioria dos medicamentos seja eficaz no combate dessas doenças, seus completos benefícios não são frequentemente obtidos devido aproximadamente 50% dos pacientes não tomarem seus medicamentos exatamente conforme foram prescritos pelo médico. Como consequência à baixa adesão ao tratamento medicamentoso, temos um crescimento substancial de morbidade e morte, bem como aumento da necessidade de internação hospitalar. Portanto, permanece atual a importância da exortação aos médicos de Hipócrates, realizada há mais de 2000 anos, para que esses profissionais “não somente estejam preparados para fazerem o que é certo por eles mesmos, mas também obterem a cooperação do paciente”. De fato, a relevância do comprometimento do paciente com seu tratamento é indiscutível, e como dizia o renomado médico americano Charles Everett Koop (1916-2013): “Medicamentos não funcionam em pacientes que não os tomam”.

O comportamento do paciente em relação ao uso de medicamentos é extremamente complexo e individual, requerendo diversas estratégias multifatoriais para aumentar a aderência. Sabe-se, por exemplo, que o aumento do número de medicamentos ingeridos por dia (polifarmácia) ou um maior número de tomadas (aumento da frequência de administração) de um medicamento, reduz significativamente a aderência ao tratamento. Em contrapartida, há evidências positivas na aderência com associações de fármacos em uma única formulação comparada ao uso de diversos medicamentos, e de que medicamentos administrados em dose única ou de liberação prolongada proporcionam maior adesão quando comparados àqueles de múltiplas doses.

As necessidades dos pacientes em relação ao medicamento são variáveis e individuais.

As demandas farmacoterapêuticas entre pacientes pediátricos, geriátricos, portadores de doenças crônicas, alcoólatras, obesos, magros, gestantes, disfágicos, doentes mentais e outros tendem a ser muito distintas. Podemos citar como exemplo a dificuldade de deglutição de formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos, por crianças, idosos e pacientes disfágicos

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

🏠 www.excipienta.com.br/

📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303



Excipient

A modificação dessas formas farmacêuticas tem como objetivo facilitar sua deglutição, sendo uma prática comumente executada muitas vezes de forma inapropriada pelo próprio paciente ou cuidador leigo. Dessa forma, há uma demanda relevante por formas farmacêuticas de fácil deglutição, como formas orais líquidas, efervescentes e formas sólidas orodispersíveis/sublinguais que não necessitam de água para sua deglutição. Outra demanda é por formas farmacêuticas orais palatáveis (com sabor aceitável). O sabor é um parâmetro importante e crítico na administração de formulações orais que entram em contato com os botões gustatórios. Considerando o fato que vários fármacos possuem sabor amargo, trata-se realmente de um problema constante no tratamento de pacientes devido à dificuldade de administração e baixa aceitabilidade de tais formulações, especialmente em crianças e idosos. Portanto, o mascaramento do sabor desagradável é também um importante fator na formulação de medicamentos orais.

A cápsula dura é a forma farmacêutica sólida oral mais amplamente preparada pelas farmácias de manipulação. A opção pela cápsula é devida principalmente à sua versatilidade, facilidade e rapidez no preparo em pequena escala, normalmente requisitada nos tratamentos individualizados. As cápsulas permitem a veiculação de misturas de pós, granulados, pellets, líquidos anidros, massas semissólidas e até mesmo de outras formas farmacêuticas de menor volume, como outras cápsulas menores e pequenos comprimidos. Além disso, é possível preparar cápsulas de liberação modificada, como de liberação entérica e lenta.

Cápsulas com apelo patient-friendly e com o propósito de contornar o problema da dificuldade de deglutição ou disfagia das cápsulas convencionais, como sprinkle capsule, cápsulas sublinguais ou orodispersíveis, representam uma alternativa atraente para aumento da aderência pela conveniência que apresentam.

Sprinkle capsules - uma nova geração de cápsulas patient-centric

As cápsulas duras oferecem a possibilidade de administração tanto por deglutição ou de serem abertas, para que seu conteúdo seja polvilhado sobre alimentos semissólidos (ex. iogurte, purê, pudim, doce de leite) ou líquidos (ex. água ou suco), permitindo a administração do medicamento para crianças, idosos e pacientes disfágicos. Formulações “sprinkle” proporcionam praticamente a mesma flexibilidade de dose e facilitam a ingestão assim como as formulações líquidas. Quando o medicamento é polvilhado e ingerido junto com alimentos, seu sabor ou cheiro desagradável também pode ser mascarado, aumentando a adesão do paciente ao tratamento.

 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

 www.excipienta.com.br/

 @excipienta

 0800 704 8303



Excipient

Adicionalmente, a formulação sprinkle em cápsula possui a conveniência de poderem ser abertas previamente ao polvilhamento de seu conteúdo no alimento ou líquido. Sendo uma forma farmacêutica sólida, as formulações sprinkle garantem maior estabilidade durante o período de armazenamento do medicamento quando comparadas com formulações líquidas. Portanto, as “sprinkle capsules” são especificamente desenvolvidas para serem abertas pelos pacientes e cuidadores, permitindo administração do conteúdo interno encapsulado (IFA + excipientes) de uma forma consistente e concomitante com alimentos ou bebidas, sem comprometimento da qualidade, segurança ou eficácia. Permitem, dessa forma, superar vários desafios associados à administração e desenvolvimento de medicamentos para pacientes pediátricos e geriátricos.

Cápsulas sublinguais ou orodispersíveis

A via sublingual proporciona uma forma de administração de medicamentos pela boca através da mucosa oral sublingual altamente vascularizada e favorável à permeação de determinadas moléculas de fármacos. Permite contornar a passagem pelo trato digestivo e efeitos do metabolismo de primeira passagem hepática, e desta forma favorece que o ingrediente ativo administrado alcance diretamente a corrente sanguínea, resultando em um rápido efeito terapêutico e maior biodisponibilidade.

As cápsulas sublinguais são aquelas formas farmacêuticas sólidas na forma de cápsulas, onde o conteúdo de pó preenchido na cápsula é colocado abaixo da língua após a abertura da cápsula dura ou corte da cápsula gelatinosa mole. No caso de cápsulas pequenas com os invólucros constituídos de materiais orodispersíveis (ex. cápsulas de Pullulan ou cápsula de tapioca), as cápsulas podem ser diretamente colocadas sob a região sublingual sem prévia abertura. As cápsulas sublinguais devem conter excipientes solúveis que permitam sua rápida desintegração e dissolução sublingual juntamente com insumos ativos candidatos a administração sublingual.

Considerando o conceito atual de desenvolvimento farmacêutico patient-centered, o preparo de formulações farmacêuticas sólidas de uso oral na forma de Sprinkle capsules, cápsulas sublinguais ou orodispersíveis, é atraente e conveniente. Demanda, no entanto, o emprego preferencial de excipientes seguros, com boas características de fluxo, palatabilidade e funcionalidades extras que impactem positivamente na aderência ao tratamento e eficácia terapêutica.

 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

 www.excipienta.com.br/

 @excipienta

 0800 704 8303



Excipient

DiluCAP® OD como excipiente para o preparo de cápsulas sprinkle e cápsulas sublinguais ou orodispersíveis.

O DiluCAP® OD é um novo excipiente da família DiluCAP®, desenvolvido especificamente para o preparo de cápsulas sprinkle e cápsulas para administração sublingual ou para orodispersão. É composto por excipientes solúveis, palatáveis e promotores da permeação de ingredientes ativos pela mucosa oral e sublingual. Apresenta ainda excelentes propriedades de fluxo e ampla compatibilidade com insumos ativos veiculados, proporcionando para a farmácia a praticidade e conveniência de um excipiente pronto para o uso e de qualidade farmacêutica.

O diferencial de qualidade das formulações começa pela escolha do excipiente!

É sempre importante destacar que a qualidade do resultado no uso de medicamentos também está ligada aos processos de manipulação!

Por isso, apresentamos a Linha DiluCAP®

Uma linha completa com 6 soluções de excipientes, prontos para o uso e desenvolvidos exclusivamente para potencializar as formulações, estabelecer um novo diferencial para sua farmácia e facilitar o dia a dia da manipulação.

 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

 www.excipienta.com.br/

 @excipienta

 0800 704 8303



Linha DiluCAP - Excipientes para cápsulas

Excipientes	Composição	Indicação	Funcionalidade	Exemplos de IFAs
DiluCAP® SLD	Dióxido de silício coloidal, silicato de magnésio, amido pré-gelatinizado e celulose microcristalina	IFAs solúveis Classes I e III (SBC)	• Promoção da desintegração sem impacto negativo na dissolução	• Fluoxetina • Difosfato de cloroquina • Fluconazol e outros
DiluCAP® PSD	Ácido esteárico, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina	IFAs pouco solúveis Classes II e IV (SBC)	• Favorecer a desintegração e dissolução do ativo	• Ivermectina • Finasterida • Hidroxicloroquina • Orlistate e outros
DiluCAP® SR	Dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, carbômero (grau farmacêutico), hidroxipropilmetilcelulose (alta viscosidade) e celulose microcristalina	IFAs que demandam liberação modificada (Slow releasing)	• Reduzir a velocidade de desintegração e liberação do ativo, promovendo sua lenta liberação • Prevenir picos plasmáticos responsáveis por efeitos adversos	• Ácido nicotínico • Pentoxifilina • Bupropiona • AINES • Levotiroxina • Melatonina e outros
DiluCAP® Hygro	Dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, silicato de magnésio e celulose microcristalina	IFAs higroscópicos ou deliquescentes	• Absorvente • Redução da higroscopia e deliquescência	• Ranitidina • Extratos secos • Minerais aa quelatos • Aminoácidos e outros
DiluCAP® Antioxi	Dióxido de silício coloidal, palmitato de ascorbila, alfa-tocoferol, BHT, amido pré-gelatinizado e celulose microcristalina.	IFAs suscetíveis à oxidação Funcionalidade Estabilizante química. Antioxidante.	• Estabilizante química • Antioxidante • Redutora da atividade de água, reduzindo a degradação química.	• Lovastatina • Sinvastatina • Vitamina C • Captopril e outros
DiluCAP® OD	Neohesperidina di-hidrochalcona, esteviosídeo, taumatina, dióxido de silício coloidal, ácido cítrico anidro, lecitina de soja, glicolato sódico de amido, EDTA Na ₂ , -flavorizante laranja, maltodextrina	IFAs orodispersíveis (Sprinkle capsules) ou candidatos a administração sublingual	• Edulcorante. • Flavorizante. • Promotora de permeação transmucosa.	• Melatonina • CoQ10 • Hidroxitriptofano • Vitamina B12 e outros.

VANTAGENS

- Apresentam estudos laboratoriais;
- Atendem a legislação sanitária vigente;
- Ausência de alergênicos (lactose, glúten, soja, entre outros);
- Componentes farmacopeicos;
- Dispensam o uso de adjuvantes;
- Estão de acordo com a classificação biofarmacêutica;
- Inertes fisiologicamente;
- Modulam a solubilidade e a biodisponibilidade dos ativos, pois promovem a desagregação e dissolução;
 - Oferecem boa fluidez;
 - Preservam a estabilidade dos ativos;
 - Possuem laudo e especificação técnica;
 - Proporcionam precisão de dose pois facilitam a distribuição das partículas dos ativos;
 - Reduz o tempo de processo;
 - Reprodutibilidade lote a lote.

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

🏠 www.excipienta.com.br/

📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303



Excipient

MODO DE USO

DILUCAP[®] SLD

Adotar qsp contanto que o excipiente seja pelo menos a mesma dose do(s) ativo(s) da formulação.

DILUCAP[®] PSD

Adotar qsp contanto que o excipiente seja pelo menos a mesma dose do(s) ativo(s) da formulação.

DILUCAP[®] HYGRO

A proporção será de 1 parte de ativo para 1 parte de DiluCap[®] Hygro.

DILUCAP[®] SR

Pode ser adotado como qsp, no entanto, pelo menos 40% do volume da cápsula deve ser preenchida com DiluCap[®] SR. Manipular somente em cápsulas de tamanho igual ou maior que 01.

DILUCAP[®] ANTIOXI

Utilizar em quantidade maior que 50% do volume da cápsula.

DILUCAP[®] OD

Utilizar em quantidade maior que 50% do volume da cápsula.

Máxima cientificidade, máxima performance!

Estudos de avaliação de performance

Resultados das propriedades de fluxo dos excipientes DiluCAP[®]

Excipientes	Densidade Aparente (g/mL)	Densidade de Compactação (g/mL)	Índice Carr (%)	Tipo de Fluxo	Ângulo de Repouso (°)	Tipo de Fluidez
DiluCAP [®] SR	0,3833	0,4815	20,39	Adequado	32,17	Aceitável
DiluCAP [®] PSD	0,4765	0,5319	10,41	Excelente	31,83	Aceitável
DiluCAP [®] SLD	0,5045	0,5766	12,50	Bom	28,89	Bom
DiluCAP [®] Hygro	0,4971	0,5800	14,29	Bom	31,83	Aceitável
DiluCAP [®] Antioxi	0,4620	0,5429	14,90	Bom	35,15	Aceitável
DiluCAP [®] OD	0,6751	0,7365	8,33	Excelente	25,50	Bom

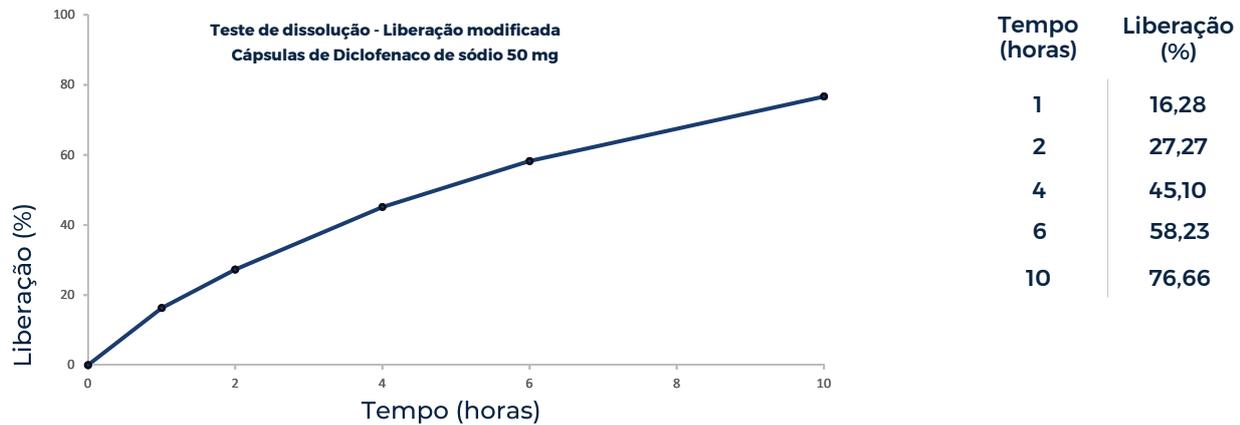
Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

www.excipienta.com.br/

@excipienta

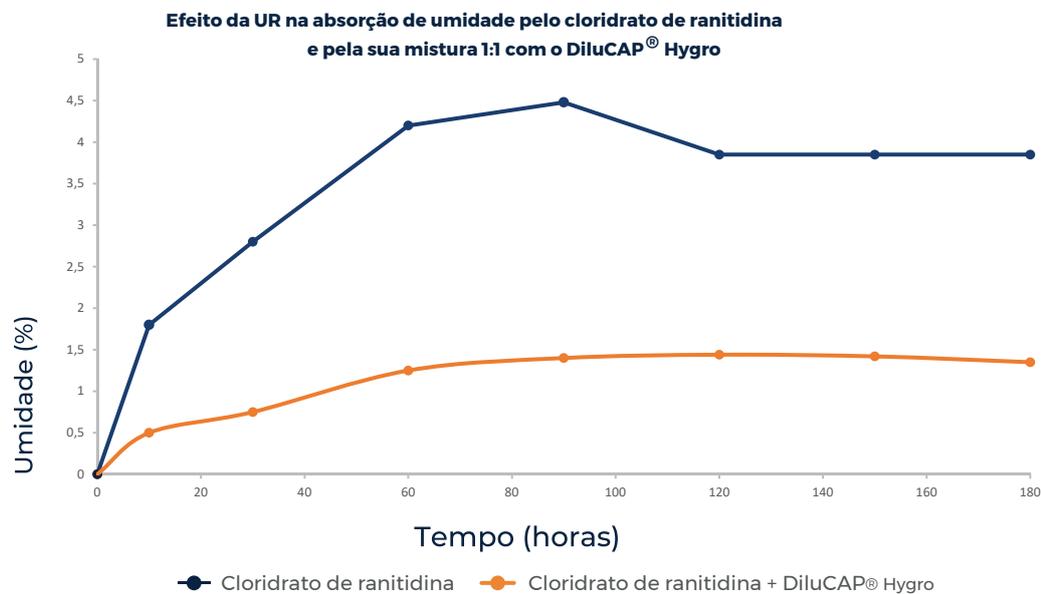
0800 704 8303

Dissolução de cápsulas de liberação lenta (Slow releasing) com Diclofenaco Sódico Utilizando DiluCAP® SR



Especificação para diclofenaco sódico de liberação prolongada (USP 35): 1ª hora (não mais que 28%) - teor médio dissolvido neste tempo foi de 16,28%; 2ª hora (entre 20 a 40%) - teor médio dissolvido foi de 27,27%; 4ª hora (entre 35-60%) teor médio dissolvido foi de 45,10%; 6ª hora (entre 50-80%) - teor médio dissolvido foi de 58,23%; 10ª hora (não menos que 65%) - teor médio dissolvido foi de 76,66%.

Avaliação de Captação da Umidade Utilizando o excipiente DiluCAP® Hygro

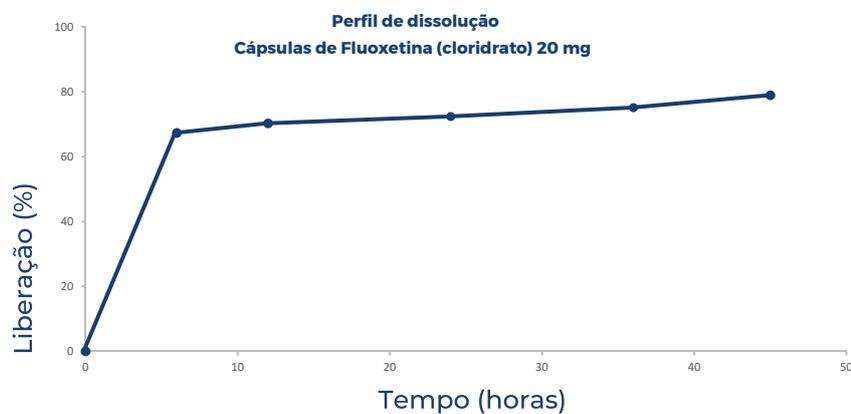


Estudo Biofarmacêutico

Perfil de dissolução das formulações utilizando DiluCAP® SLD

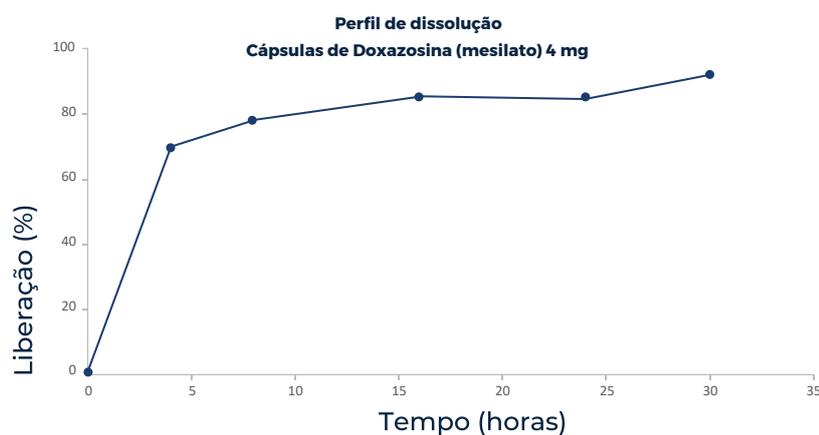
Classe I **Classe II**
Classe III **Classe IV**

Sistema de C classificação
Biofarmacêutica.



● Especificação: Não menos que 70% (+5%) da quantidade declarada de Furosemida se dissolvem em 45 minutos

Tempo (horas)	Liberação (%)
6	67,32
12	70,26
24	72,37
36	75,12
45	78,93



● Especificação: Não menos que 70% (+5%) da quantidade declarada de mesilato de doxazosina se dissolvem em 30 minutos

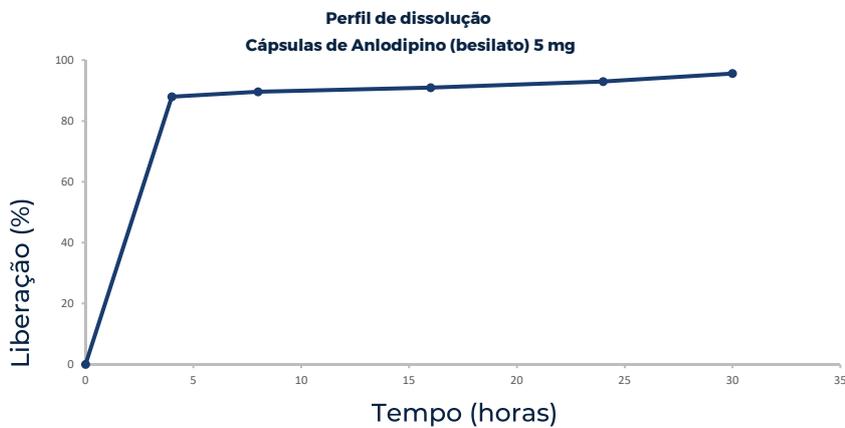
Tempo (minutos)	Liberação (%)
4	69,05
8	77,51
16	84,97
24	84,32
30	91,45

Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

www.excipienta.com.br/

@excipienta

0800 704 8303



Tempo (minutos)	Liberação (%)
4	87,97
8	89,61
16	90,97
24	92,98
30	95,61

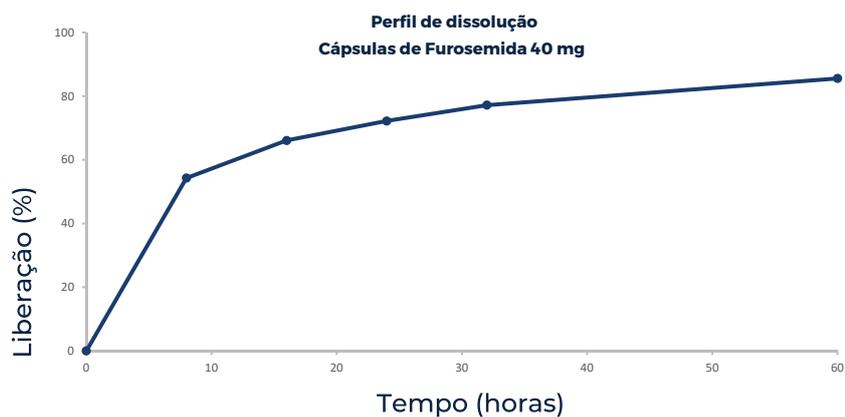
● Especificação: Não menos que 75% (+5%) da quantidade declarada de anlodipino se dissolvem em 30 minutos

Estudo Biofarmacêutico

Perfil de dissolução das formulações utilizando DiluCAP® PSD

Classe I **Classe II**
Classe III **Classe IV**

Sistema de C lassificação Biofarmacêutica.



Tempo (horas)	Liberação (%)
8	54,29
16	66,09
24	72,24
32	77,21
60	85,59

● Especificação: Não menos que 80% da quantidade declarada de Furosemida se dissolvem em 60 minutos

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

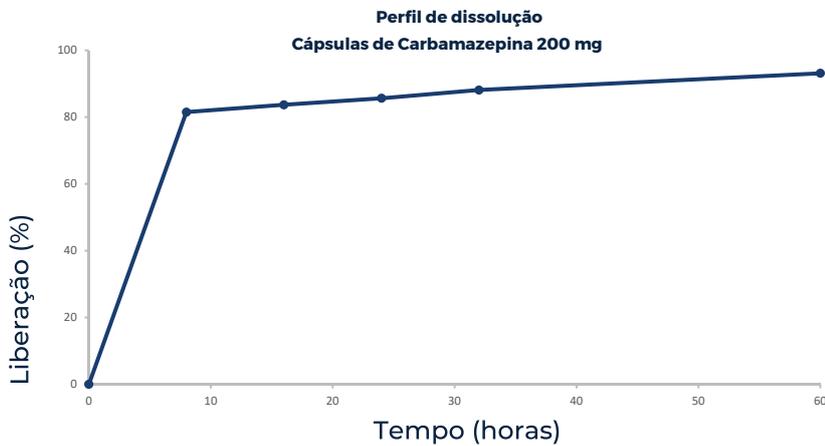
🏠 www.excipienta.com.br/

📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303

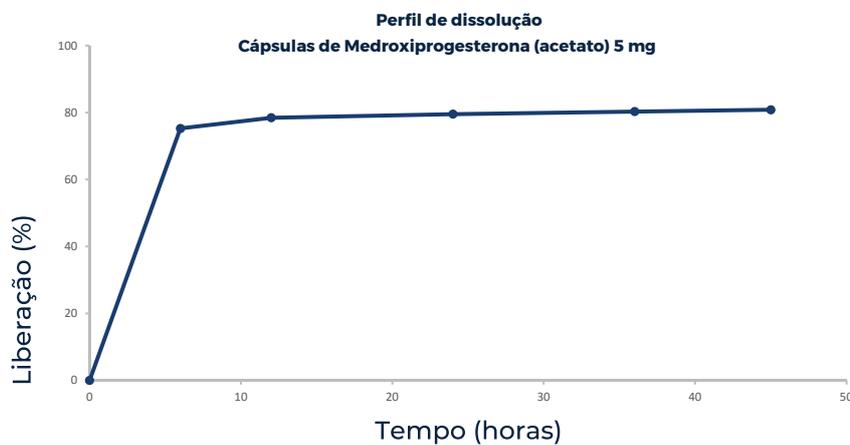


Excipient



Tempo (minutos)	Liberação (%)
8	81,49
16	83,67
24	85,65
32	88,11
60	93,12

● Especificação: Não menos que 75% da quantidade declarada de Medroxiprogesterona se dissolvem em 60 minutos



Tempo (minutos)	Liberação (%)
6	75,27
12	78,48
24	79,55
36	80,33
45	80,85

● Especificação: Não menos que 50% da quantidade declarada de carbamazepina se dissolvem em 45 minutos

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

🏠 www.excipienta.com.br/

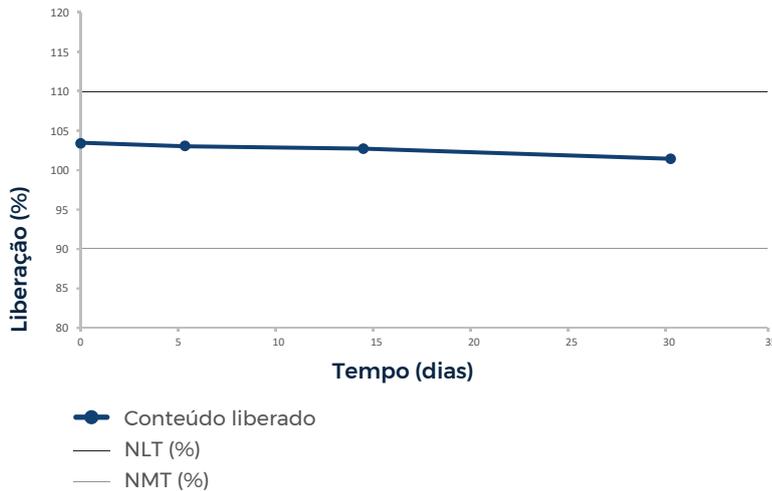
📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303



Estudo Biofarmacêutico Estabilidade química acelerada DiluCAP® Antioxi e Captopril

Estabilidade acelerada de cápsulas com Captopril 50 mg em câmara climática à 55°C e 75% UR

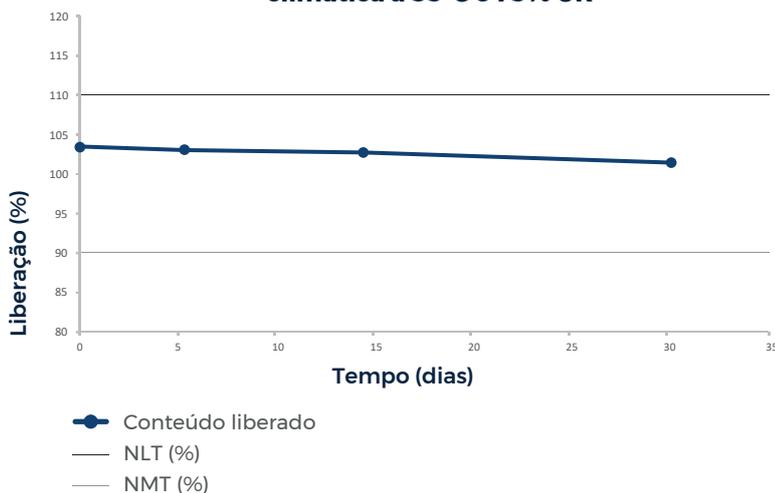


Tempo (dias)	Liberação (%)
0	104,22
7	103,08
14	103,91
32	102,58

Especificação USP NF: As cápsulas de Captopril contêm 90,0% de NLT e 110% de NMT da quantidade rotulada de Captopril (C₂₁H₁₅NO₂S).

Considerando as condições de temperatura e umidade da câmara climática utilizadas e o período de avaliação do estudo acelerado, estima-se (Arrhenius, Q10=1,8) uma validade mínima de pelo menos 186 dias para a preparação avaliada.

Estabilidade acelerada de cápsulas com Cetoconazol 200 mg em câmara climática à 55°C e 75% UR



Tempo (dias)	Liberação (%)
0	102,77
7	101,70
14	101,69
32	100,36

Especificação USP NF: As cápsulas de cetoconazol contêm 90,0% de NLT e 110,0% de NMT da quantidade rotulada de cetoconazol (C₂₆H₂₆Cl₂N₄O₄).

Considerando as condições de temperatura e umidade da câmara climática utilizadas e o período de avaliação do estudo acelerado, estima-se (Arrhenius, Q10=1,8) uma validade de pelo menos 186 dias para a preparação avaliada.

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

🏠 www.excipienta.com.br/

📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303



Conclusão

O excipiente DiluCAP® Antioxi apresentou propriedades de fluxo boa, baixa higroscopicidade, sendo capaz de manter a estabilidade de fármacos oxidáveis (captopril e cetoconazol), baseado em resultados de estudo de estabilidade acelerada, por um período de pelo menos 186 dias.

Estudos realizados para avaliação funcional do excipiente DiluCAP® OD.

Densidade aparente e de compactação

Foi tarada uma proveta graduada de 100 mL vazia em uma balança de precisão. A amostra (pó) foi tamisada em um tamis de malha nº 20 e introduzida cuidadosamente na proveta (cerca de 50 mL). A proveta foi batida 3 vezes contra uma superfície de madeira dura de uma altura de 1 polegada (cerca de 2,5 cm) em intervalos de 2 segundos entre as batidas. A leitura do volume obtido foi realizada após as “batidas” (volume aparente). Posteriormente, foi pesada a proveta cheia, subtraindo o valor obtido pelo valor do peso da proveta vazia: o resultado corresponde à massa da amostra. Para determinação da densidade aparente, foi dividida a massa da amostra em gramas pelo volume aparente em mL. Para se encontrar a densidade de compactação, a proveta foi batida constantemente por 100 vezes, até que o volume se mantenha constante. Foi realizada a leitura do volume obtido após as “batidas” (volume compactado). Para determinação da densidade de compactação foi dividida massa da amostra em gramas pelo volume compactado em mL. As determinações foram realizadas em triplicata para cada amostra.

Ângulo de repouso

Ângulo de repouso é usado para medir as forças de atrito na forma de um pó solto. O ângulo que o plano de contato entre dois corpos faz com a horizontal é chamado de ângulo de repouso. O ângulo de repouso é o ângulo que é relativo à base horizontal da pilha cônica, produzido quando um material granular é vertido para uma superfície horizontal. É também conhecido como o ângulo crítico de repouso. O ângulo de repouso pode variar de 0° a 90°. Ao se diminuir o ângulo de repouso, se melhora a propriedade de fluxo.

O funil na haste foi ajustado de forma que ficasse distante da base entre 2 - 4 cm; o funil foi então movido lentamente, evitando vibrações, para que um cone fosse formado; o fluxo foi interrompido quando a altura máxima foi atingida.



Excipient

O ângulo de repouso foi calculado como:

$$\theta = \tan^{-1}(h/r)$$

Na qual:

h= altura da pilha

r = raio da base da pilha

θ = ângulo de repouso

Foi usada a seguinte classificação:

$$\theta = \tan^{-1}(h/r)$$

Ângulo de repouso	Tipo de fluidez
< 25°	Excelente
25° - 30°	Bom
30° - 40°	Aceitável
>40°	Péssimo

Índice de Carr

O Índice de Carr foi calculado de acordo com a seguinte equação:

$$\frac{\text{densidade compactação} - \text{densidade aparente}}{\text{densidade compactação}} \times 100\%$$

O tipo de fluxo foi definido de acordo com a tabela abaixo:

% Índice de Carr	Tipo de Fluxo
1-10	Excelente
11 - 15	Bom
16 - 20	Adequado
21 - 25	Passável
26 - 31	Ruim
32 - 37	Muito ruim
> 38	Extremamente Ruim

 Rua Olimpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

 www.excipienta.com.br/

 @excipienta

 0800 704 8303



Teor de umidade de equilíbrio (captação de umidade em diferentes ambientes)

O Teor de Umidade de Equilíbrio (EMC, Equilibrium Moisture Content) foi determinado pela capacidade de absorção de umidade das amostras, através de determinação gravimétrica. Inicialmente, a porcentagem de umidade das amostras foi determinada através de ensaio de perda por secagem. As amostras foram então inseridas em dessecador a 25 °C contendo diferentes atmosferas de umidade (tabela 2) e pesadas diariamente durante 7 dias.

O EMC foi calculado de acordo com a equação a seguir. As determinações foram realizadas em triplicata para cada amostra.

$$EMC = \frac{P}{100 + P} \times 100$$

Na qual P é a porcentagem de umidade na base seca, calculado conforme a seguir:

$$P = \frac{\left[W \times \frac{A}{100} \right] \pm B \times 100}{W - \left[W \times \frac{A}{100} \right]}$$

Na qual W é o peso inicial da amostra (em g), A é a porcentagem de umidade inicial e B é a mudança de peso no equilíbrio (em g).

Diferentes ambientes utilizados no ensaio para cálculo do EMC.

Solução aquosa saturada	Umidade a 25 °C (%UR)
Cloreto de magnésio	33
Carbonato de potássio	43
Nitrito de sódio	64
Cloreto de sódio	75
Brometo de potássio	83
Nitrato de potássio	93

As amostras podem ser classificadas de acordo com seu resultado seguindo o exposto na Tabela 4 a seguir.

Classe	Característica
I (não higroscópico)	Não há aumento no peso em ambientes com UR menor que 90%.
II (levemente higroscópico)	Não há aumento no peso em ambientes com UR menor que 80%. O aumento de peso após uma semana de armazenamento em UR > 80% é menor que 40%.
III (moderadamente higroscópico)	Há aumento no peso de no máximo 5% em ambientes com UR menor que 60%. O aumento de peso após uma semana de armazenamento em UR > 80% é menor que 50%.
IV (muito higroscópico)	Há aumento no peso em ambientes com UR menor que 50%. O aumento de peso após uma semana de armazenamento em UR > 90% pode exceder 30%.

Resultados

Resultados das propriedades de fluxo dos excipientes DiluCAP® OD

Excipientes	Densidade Aparente (g/mL)	Densidade de compactação (g/mL)	Índice Carr (%)	Tipo de fluxo	Ângulo de repouso (°)	Tipo de fluidez
DiluCap® OD	0,4463	0,4892	8,80	Excelente	28,72	Bom

VII.II. Resultados do estudo do Teor de Umidade de Equilíbrio (EMC) DiluCAP® OD

Ambiente de umidade relativa						
Excipientes	33%	33%	33%	33%	33%	33%
OD	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Conclusão

O excipiente DiluCAP® OD apresentou propriedades de fluxo excelente e ausência de higroscopicidade.

📍 Rua Olímpíadas, 66 - 7º andar
Vila Olímpia - São Paulo, SP.

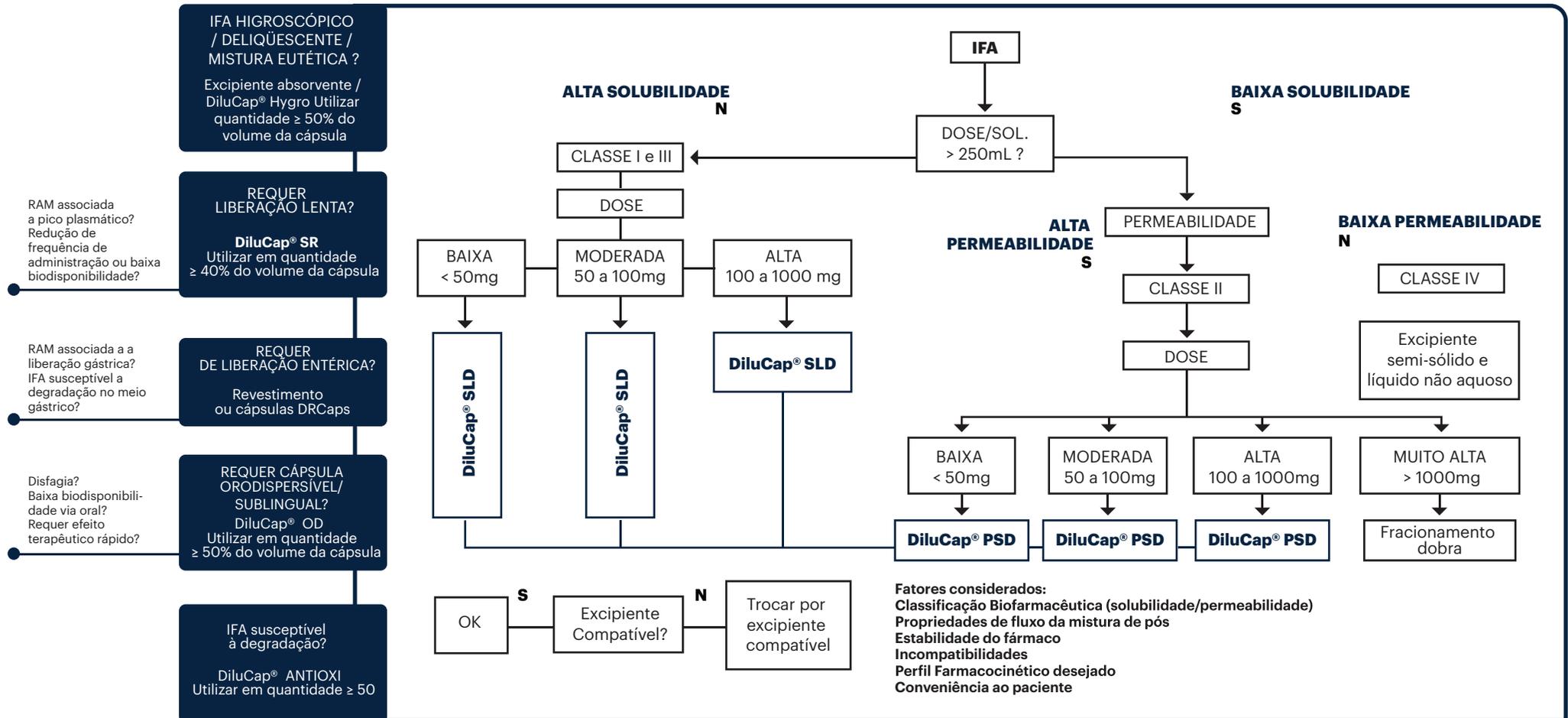
🏠 www.excipienta.com.br/

📷 @excipienta

☎ 0800 704 8303



ALGORITMO PARA ESCOLHA DE EXCIPIENTES PARA CÁPSULAS



IFA: Insumo Farmacêutico Ativo.



Referências Bibliográficas

1. Material do fornecedor. FERREIRA, A.O. Guia prático da farmácia Magistral, volume 1. 4ª. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. p. 43-146.
2. Brown M T and Bussel J K. Medication Adherence: WHO Cares? May Clin. Proc. 2011;86(4):304-314.
3. Benner JS et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA 2002;288:455-
4. Osterberg L. and Blaschke T. Drug Therapy - Adherence to Medication. New Engl J Med 2005;353:487-
5. Bangalore S. et al. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. Am J Med 2007;120(8):713-719.
6. Shet N. and Vaidya I. Tasting Masking: A Pathfinder for Bitter Drugs. Int. J. Pharm. Sci. Ver. Res. 2013;18(2):1-12.
7. Lee HS, Lee J, Kim M. Sprinkle formulations - A review of commercially available products. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 2020;20:292-310.
8. Stegemann S. Developing Drug Products in an Aging Society: From Concept to Prescribing. 1st ed. Switzerland: Springer, 2016.
9. Somnache SN, Godbole AM, Kurangi BK et al. Design of Sublingual Drug Delivery System: A Review. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars 2014;3(1-2): 753-761.
10. CELESTINO M T, MAGALHÃES U O, FRAGA A G M. et al. Rational use of antioxidants in solid oral pharmaceutical preparations. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 2012;48(3):405-415.
11. PIFFERI G, SANTORO P, PEDRANI M. Quality and functionality of excipients. Farmaco 1999;54:1-14.
12. CAIRNS D. Essentials of Pharmaceutical Chemistry 2nd ed. London: Pharmaceutical Press, 2003.p.141.
13. GÜLÇİN, I.; HUYUT, Z.; ELMAS, M.; ABOUL-ENEIN, H.Y. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. Arab. J. Chem. 2010; 3:43-53.
14. WU Y, LEVONS J, NARANG A S et al. Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. AAPS PharmSciTech 2011;12(4):1248-1263.
15. ROWE RC, SHESKEY PJ, QUINN ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

