

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia II

Comprimidos orodispersíveis: aspectos tecnológicos

Hemilliano de Lemos

Porto Alegre, junho de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia II

Comprimidos orodispersíveis: aspectos tecnológicos

Trabalho de Conclusão de Curso
em Farmácia apresentado
por **Hemilliano de Lemos**

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick

Orientador

Farm. Lísias Rafael Ruppenthal

Co-orientador

Porto Alegre, junho de 2010

Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia, apresentado e aprovado em 1º de julho de 2010 pela

Banca Examinadora constituída por:

M. Sc. Gustavo Freire Petrovick

Laboratório de Análises de Insumos Farmacêuticos/PUC-RS

Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

Faculdade de Farmácia/UFRGS

FICHA CATALOGRÁFICA

L557c Lemos, Hemilliano de

Comprimidos orodispersíveis: aspectos tecnológicos / Hemilliano de Lemos. – Porto Alegre: UFRGS, 2010. vi– 29 p.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). UFRGS. Faculdade de Farmácia.

1. Comprimidos orodispersíveis. 2. Adjuvantes. 3. Tecnologia farmacêutica. 4. Controle de qualidade de medicamentos. I. Petrovick, Pedro Ros. II. Ruppenthal, Lísias Rafael. III. Título.

CDU: 615.453

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB 10/480

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. Pedro Ros Petrovick pelos ensinamentos, pelo auxílio e principalmente pelas valiosas críticas construtivas, as quais foram de extrema importância para o meu amadurecimento profissional e, em especial, ao meu co-orientador Farm. Lísias Rafael Ruppenthal por todo apoio, incentivo, paciência e aprendizado.

Também agradeço a minha cunhada Sabrina e ao meu irmão Cristóvão por todo incentivo dado na realização da graduação. Agradeço a minha namorada Marina por toda compreensão e ajuda prestada, durante a realização do curso, especialmente durante a realização do Trabalho de Conclusão de Curso.

E principalmente agradeço aos meus pais, os quais não mediram esforços para me dar a oportunidade de realizar o sonho de cursar Farmácia na UFRGS. Dedico este trabalho a eles.

Artigo a ser submetido ao periódico Latin American Journal of Pharmacy.

Normas do periódico no anexo.

(As tabelas e figuras estão inseridas ao longo do trabalho para facilitar a leitura pela banca)

Comprimidos orodispersíveis: aspectos tecnológicos**(Orodispersible tablets: technological aspects)****Hemilliano de Lemos, Lisias Rafael Ruppenthal e Pedro Ros Petrovick***

Local de trabalho dos autores:

Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Programa de Pós-graduação em Ciências

Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga,
2752, Lab. 606, 90610-000 Porto Alegre, RS, Brasil

* Envio de correspondência

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick

Faculdade de Farmácia (UFRGS)

Av. Ipiranga, 2752 CEP: 90610-000

Porto Alegre (RS) Brasil

e-mail: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

RESUMO

Comprimidos orodispersíveis (COD) são formas farmacêuticas sólidas que desintegram rapidamente na cavidade oral e são deglutidos sem a necessidade da administração concomitante de água. Esta forma farmacêutica apresenta inúmeras vantagens como a fácil administração em pacientes geriátricos, pediátricos, com disfagia e com distúrbios psiquiátricos. Além disso, muitos estudos indicam um aumento na biodisponibilidade de fármacos administrados sob esta forma farmacêutica. Entretanto, os COD apresentam certos desafios na sua produção tais como os de garantir rápido tempo de desintegração, dureza e friabilidade adequadas e mascarar o sabor desagradável de certos fármacos. O objetivo desse trabalho é revisar os adjuvantes empregados, as tecnologias utilizadas e os testes de controle de qualidade para a produção de COD.

PALAVRAS-CHAVES: adjuvantes, comprimidos orodispersíveis, controle de qualidade, tecnologia farmacêutica.

SUMMARY

Orodispersible tablets (ODT) are solid dosage forms that disintegrate quickly in the oral cavity and are swallowed without the concomitant ingestion of water. This dosage forms offers several advantages such as easier administration in geriatric, pediatric, with dysphagia and psychiatric patients. Moreover, many studies indicate an increase in bioavailability of drugs administered in this pharmaceutical form. Moreover, ODT present certain challenges in their production such as to ensure rapid disintegration time, appropriate hardness and friability, and to mask unpleasant taste of certain drugs. The aim of this paper is to review the excipients, the technologies used to produce ODT and the tests of quality control for these dosage forms.

KEY WORDS: excipients, orodispersible tablets, pharmaceutical technology, quality control.

1. INTRODUÇÃO

As mudanças, ocasionadas pelos novos entendimentos da relação dos usuários com os procedimentos de cuidados com a saúde, obrigaram os especialistas em desenvolvimento de medicamentos a buscar novas estratégias que reúnam aspectos técnicos inovadores e que atendam igualmente requisitos ligados à aderência dos pacientes ao tratamento ¹.

Sob esta perspectiva devem ser consideradas necessidades específicas populacionais que vem surgindo nos últimos anos. Nos dias de hoje existem cerca de 506 milhões de pessoas com idade acima de 65 anos e as estimativas para 2040 prevêem um número próximo a 1,3 bilhões, o que englobaria ao redor de 14 % da população mundial ².

Sabendo-se que é muito comum o abandono do tratamento medicamentoso por idosos, sendo a dificuldade de se administrar formas farmacêuticas sólidas orais um dos principais obstáculos. Estes problemas devem-se, principalmente, ao tamanho da forma farmacêutica e ao sabor desagradável de certos fármacos ³.

Desta forma torna-se importante o emprego de novas estratégias no desenvolvimento de formas farmacêuticas de administração oral que visem contornar esses problemas, como por exemplo, o uso de comprimidos orodispersíveis (COD).

COD são formas farmacêuticas sólidas que dissolvem ou desintegram rapidamente na cavidade oral e são deglutidos sem a necessidade da administração concomitante de água ³. De acordo com a *United States Food and Drug Administration* (FDA), COD são formas sólidas, contendo substâncias ativas ou fármacos, que desintegram rapidamente em poucos segundos quando colocados sobre a língua ⁴.

Costuma-se confundir COD com outras formas farmacêuticas, como por exemplo, pastilhas, comprimidos bucais e comprimidos mastigáveis. Pastilhas e comprimidos bucais se dissolvem lentamente na boca, diferentemente dos COD que devem se desintegrar rapidamente. Já comprimidos mastigáveis requerem ação mecânica de trituração pelos dentes antes de serem deglutidos, além de terem um tempo de desintegração mais longo que os COD ⁵. Estas formas

farmacêuticas são também chamadas, nem sempre corretamente, de comprimidos de desintegração oral, comprimidos de rápida desintegração, comprimidos de dissolução bucal, comprimidos de dissolução rápida, comprimidos porosos ou produtos de fusão rápida ⁶. No entanto, a Farmacopéia Norte-Americana define esta forma farmacêutica como comprimidos de desintegração oral, diferentemente da Farmacopéia Européia que reconhece como COD ⁷.

Os COD apresentam inúmeras vantagens como a fácil administração para pacientes pediátricos, geriátricos, com disfagia, com distúrbios psíquicos, quando renitentes à administração peroral e pacientes hospitalizados, além do que, são preferíveis por muitos pacientes devido à facilidade de deglutição ⁸. Contudo, pessoas com pouca produção de saliva podem ter dificuldade de utilização dessa forma farmacêutica ⁵. Também tem se investigado a possibilidade de COD aumentarem a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. Isto se deve à rápida desintegração desses comprimidos na presença de saliva, acelerando com isso a cedência, a dissolução e a disponibilidade do fármaco no seu sítio de absorção ^{8,9,10}. Shoukri e colaboradores (2009) comparam a formulação de um COD liofilizado de nimesulida com um comprimido de referência desse fármaco e relataram o aumento de 62 % na biodisponibilidade do mesmo ¹¹. Abdelbary e colaboradores (2009) também observaram incremento de 42 % na biodisponibilidade da famotidina em relação ao comprimido de referência ¹².

Diversos são os fármacos candidatos para a forma de COD, tais como aqueles usados no tratamento crônico de doenças cardiovasculares, na disfunção erétil, anti-histamínicos, analgésicos, antiinflamatórios, no tratamento de problemas digestivos, entre outros ⁵. Alguns exemplos de fármacos apresentados na forma de COD existentes no mercado estão descritos na tabela 1 ¹³.

Tabela 1: Exemplos de fármacos aprovados na forma de COD pelo FDA ¹³

Classe	Fármaco	Classe	Fármaco
AINE e analgésicos	rofecoxib	Hipnóticos	zolpidem
	ibuprofeno	Ansiolíticos	alprazolam
	paracetamol	Antidepressivos	fluoxetina
	piroxicam	Antiparkinsonianos	selegilina
	nimesulida	Antiulcerosos	famotidina
Antihistamínicos	loratadina	Antieméticos	ondasetrom
	difenidramina		metoclopramida
Antipsicóticos	olanzapina	Outras	zolmitriptana
	risperidona		tramadol
	clonazepam		vardenafil
	clozapina		atenolol
Antiepiléticos	lamotrigina		baclofeno

Dentre os grandes desafios na produção desses comprimidos encontram-se a garantia de rápida desintegração na saliva, além de assegurar dureza e friabilidade adequadas, características tecnológicas imprescindíveis para a seqüência do processo tecnológico ^{10,14}. Adicionalmente, devido a sua estrutura porosa e à grande utilização de adjuvantes que absorvem água, como algumas classes de desintegrantes e materiais de enchimento e carga hidrofílicos, é de suma importância que estes sejam protegidos da presença da umidade ⁵.

Considerando o crescente interesse na exploração desta forma farmacêutica, como pode ser observado em relação ao crescente número de publicações sobre COD nos últimos 5 anos (Fig.1), e somando-se a este o grande número de pontos críticos de controle, inseridos em sua tecnologia de obtenção, convém realizar uma revisão profunda sobre os adjuvantes, as técnicas de produção e os testes de controle de qualidade comumente utilizados na produção de COD.

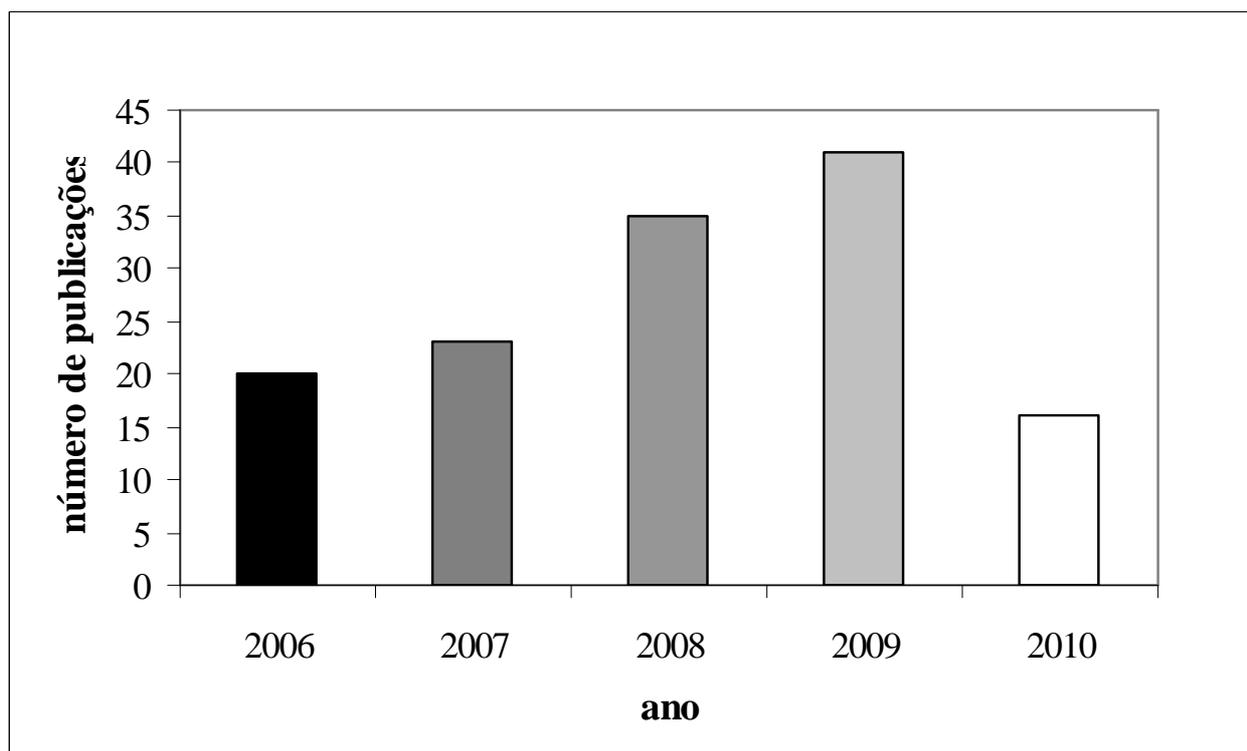


Figura 1: Número de publicações encontradas nos últimos 5 anos na base de dados Scopus. Utilizaram-se as seguintes palavras chaves: *orodispersible tablets*, *quick disintegrating tablets*, *fast disintegrating tablets*, *mouth-dissolving tablets*, *fast dissolving tablets* e *rapid dissolving tablets*. No ano de 2010, foram pesquisados artigos até o mês de maio

2. METODOLOGIA DE PESQUISA

Para a realização deste trabalho foram utilizadas como ferramentas de busca as seguintes bases de dados: *Scopus*, *Science Direct*, *Web of Science* e *Scifinder* utilizando as seguintes palavras chaves: *orodispersible tablets*, *quick disintegrating tablets*, *mouth dissolving tablets*, *fast disintegrating tablets*, *fast dissolving tablets*, *rapid dissolving tablets* e *porous tablets*.

As referências aqui utilizadas foram selecionadas de acordo com o ano de publicação, dando ênfase àquelas dos últimos cinco anos. Além disso, foram avaliadas de acordo com o grau de relevância sobre o tema proposto.

Além das bases já citadas, foi também acessada a ferramenta *google patents* para a pesquisa de patentes de algumas tecnologias de produção de COD.

3. ADJUVANTES

3.1. Agentes desintegrantes

Na formulação de COD deve ser almejado o seu rápido e completo desmonte na cavidade bucal. Para tanto empregam-se desintegrantes, que constituem uma classe de adjuvantes essenciais para facilitar a fragmentação do comprimido em partículas menores, aumentando assim a área superficial exposta aos fluidos biológicos, objetivando uma rápida cedência do fármaco ¹⁴. Os agentes desintegrantes presentes nos COD podem ser os superdesintegrantes (SDG), misturas efervescentes, ou mistura de ambos ⁵.

Os SDG são agentes de desintegração com alto poder desagregante quando comparados aos desintegrantes tradicionais. Esta vantagem tecnológica permite que estes sejam utilizados em proporções mais baixas em comprimidos convencionais, geralmente em torno de 0,5 a 5 % da formulação, contra 2 a 10 % nos desintegrantes comumente utilizados ¹⁵. No entanto, para COD são empregados, normalmente, concentrações de SDG entre 3 a 15 % da formulação ^{5,12}.

A eficiência da desintegração dos SDG é baseada na propriedade de absorção de água desses adjuvantes, causando assim um intumescimento no comprimido. A desagregação de um comprimido é dependente da capacidade de absorção de água do SDG e de sua concentração. Quanto maior a concentração do SDG na formulação, menor será o tempo de desintegração do COD. No entanto, há um limite de concentração para o SDG, onde o seu aumento de concentração não influenciará mais o tempo de desintegração da formulação ¹⁰.

Os SDG mais utilizados são croscarmelose sódica, crospovidona, carmelose, amido glicolato de sódio, derivados do ácido acrílico, alginato de sódio e hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição ⁸.

Balamuralidhara e colaboradores (2009) avaliaram o tempo de desintegração e o perfil de dissolução de comprimidos de rabeprazol obtidos por compressão direta empregando os seguintes SDG: crospovidona, hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição, croscarmelose sódica e amido pré-gelatinizado, nas concentrações de 5 e 10 % da formulação do comprimido. Concluiu-se

que os comprimidos que empregaram 10 % de SDG apresentaram uma maior quantidade de fármaco dissolvido no tempo de 15 minutos. Isto ocorreu, devido à fácil quebra das partículas do comprimido e propiciando assim uma rápida dissolução do fármaco no local de absorção ¹⁶.

Abed e colaboradores (2010) comparam o tempo de molhagem dos SDG croscarmelose, amido glicolato de sódio e crospovidona na concentração de 10 % em COD de diazepam. Os comprimidos formulados com crospovidona apresentaram o menor tempo de molhagem, devido ao forte poder de absorção de água do desintegrante ¹⁷.

Os desintegrantes efervescentes são adjuvantes que em contato com água levam a formação de um gás, mormente CO₂. A liberação deste conduz a um colapso da matriz do comprimido, expondo o fármaco aos fluidos biológicos para dissolução e absorção ⁵.

Os desintegrantes efervescentes mais utilizados em COD são constituídos por misturas de ácidos orgânicos e sais alcalinos carbonatados. Os ácidos incluem ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido adípico e ácido succínico. Os sais alcalinos carbonatados abrangem o bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio e carbonato de potássio. A quantidade total da mistura efervescente pode variar entre 10 a 25 % do peso total da formulação do comprimido ^{5,15,18}.

Uma desvantagem desses sistemas em relação aos SDG é a maior sensibilidade ao efeito da umidade. No entanto, a estabilidade dos COD pode também ser afetada quando estes, formulados com SDG, são expostos ao ambiente com alta umidade. Isto ocorre, devido à alta higroscopicidade dos SDG ⁵.

3.2. Lubrificantes

Lubrificantes são adjuvantes cuja função é facilitar a movimentação das partículas sólidas entre si, nas fases de enchimento da câmara de compressão e de densificação, causada pela pressão, e do comprimido quando da sua ejeção da câmara de compressão. Estes efeitos são alcançados pela redução da fricção entre as partículas sólidas (pós ou granulados) e do comprimido com as paredes

da matriz. Atrito elevado durante a compressão pode causar uma série de problemas, incluindo desgaste das superfícies das ferramentas de compressão e aparecimento de desvios da qualidade do comprimido, tais como laminação, fragmentação e até mesmo fratura durante sua ejeção ¹⁴.

Lubrificantes têm influência na dureza, no tempo de desintegração de comprimidos e no perfil de dissolução de fármacos ¹⁹. A sua presença pode interferir de modo negativo nas ligações entre as partículas formadoras do comprimido, reduzindo assim a resistência mecânica desses. O retardamento dos tempos de desintegração e de dissolução de comprimidos está relacionado com o caráter hidrofóbico da maioria dos lubrificantes ¹⁴.

Os lubrificantes são amplamente utilizados na produção de COD, principalmente na técnica de compressão direta, sendo que o estearato de magnésio é o lubrificante mais empregado. Outros lubrificantes empregados são o talco, o ácido esteárico, ambos com características hidrofóbicas, e ácido fumárico ou poligóis de alta massa molecular, com propriedades hidrofílicas ¹⁹.

Late e colaboradores (2008) avaliaram diferentes lubrificantes na formulação de cloridrato de granisetrona, observando que o uso de *L*-leucina (um lubrificante hidrofílico) diminuiu o tempo de desintegração da formulação quando comparado com outros lubrificantes hidrofóbicos, entretanto conduziu à diminuição da dureza dos comprimidos. Este estudo também constatou que o aumento de estearato de magnésio na formulação, elevou o tempo de desintegração dos comprimidos. Isto se deve ao fato de o estearato de magnésio diminuir a molhabilidade da matriz do comprimido ¹⁹.

3.3. Materiais de enchimento e carga

Esta classe de adjuvantes é utilizada para adequar o volume e o tamanho do comprimido às necessidades do processo. Sob a denominação de diluente entende-se um tipo especial de adjuvante, de uso imprescindível quando a dose de fármaco é muito baixa, não sendo suficiente para viabilizar, tecnicamente, a obtenção de um comprimido. Um material de enchimento e carga ideal deve ter boa

solubilidade em água, ser quimicamente inerte, apresentar boa compressibilidade e possuir características organolépticas aceitáveis ¹⁴.

Estes adjuvantes possuem a capacidade de favorecer a rápida desintegração dos COD na saliva e também garantir uma boa dureza aos comprimidos, no entanto nenhum destes isoladamente possui essas duas propriedades, o que leva comumente à utilização de misturas de dois ou mais adjuvantes desta classe, a fim de garantir tanto a rápida desintegração como dureza adequada ³. Sacarídeos como a lactose e a sacarose, e o hexol manitol são conhecidos por diminuírem o tempo de desintegração, porém produzindo comprimidos com dureza inapropriada. Já sacarídeos como a trealose e maltitol, e o poliol sorbitol, por outro lado, embora garantam dureza adequada, interferem negativamente no tempo de desintegração ²⁰.

3.4. Flavorizantes e Edulcorantes

As formas farmacêuticas de uso oral exigem que haja aceitabilidade do paciente com relação às características de sabor do medicamento, no entanto muitos fármacos apresentam propriedades desagradáveis ao paladar e, portanto, necessitam o mascaramento do sabor, através da adição de um ou mais flavorizantes ou edulcorantes ¹⁴.

Açúcares, alguns poliálcoois e outros edulcorantes artificiais são os principais edulcorantes utilizados em COD. Açúcares e poliálcoois produzem uma sensação agradável na boca, já que são amplamente solúveis na água. Os principais açúcares e poliálcoois utilizados nos COD são a sacarose amorfa, a dextrose, o maltitol, o manitol e o xilitol ⁵.

Os edulcorantes artificiais mais empregados são o acessulfamo de potássio, o aspartamo e a sacarina sódica. Acessulfamo de potássio e aspartamo são empregados em pequenas quantidades, já que apresentam poder edulcorante cerca de duzentas vezes maior que a sacarose e a sacarina sódica

4. TÉCNICAS PARA PRODUÇÃO DE COD

A principal característica esperada de COD produzidos através de qualquer técnica é um reduzido tempo de desintegração na cavidade oral. Este fato determina que todos os métodos descritos a seguir priorizem o pleno atendimento desta característica de desempenho.

As mais difundidas técnicas empregadas para a produção de COD são a compressão e a liofilização. Outras técnicas descritas, porém menos aplicadas para a obtenção industrial destas formas farmacêuticas utilizam procedimentos de moldagem e extrusão ²². A compressão, por sua vez, além de empregar processos clássicos, apresenta variantes com relação ao modo de preparação dos complexos farmacêuticos, tais como o emprego de fibras de (poli)sacarídeos fundidos (*cotton candy*), pós secos por aspersão (*spray dried*) e péletes obtidos por granulação por fusão, ou com etapas especiais de produção como a sublimação e o processo de transição de fase. As tecnologias para a produção de COD se encontram descritas na tabela 2 ^{3,8,22}.

Tabela 2: Tecnologias para a produção de COD ^{3,8,22}

Princípio	Processo	Tecnologia patenteada
Compressão	Convencional <i>Cotton candy</i> <i>Spray drying</i> Granulação por fusão Transição de fase Sublimação	<i>Wowtab</i> ®, <i>Durasolv</i> ®, <i>Orasolv</i> ® <i>FlashDose</i> ® <i>OraQuick</i> ®
Liofilização	Liofilização	<i>Zydis</i> ®, <i>Lyoc</i> ®, <i>Quicksolv</i> ®
Moldagem	Compressão Aquecimento Evaporação a vácuo	
Extrusão	Extrusão	

4.1. Compressão

4.1.1 Processos clássicos

A compressão é a técnica mais simples, conveniente e fácil para produção de COD com propriedades de resistência mecânica apropriada e com um baixo tempo de desintegração. Essas características fazem com que este processo seja amplamente empregado para a produção destas

formas farmacêuticas ²³. No que tange à forma de obtenção, comprimidos produzidos através do processo de compressão direta vem recebendo grande destaque nos últimos anos por se tratar de uma alternativa mais rápida e economicamente mais atrativa, tendo em vista que envolve apenas duas etapas no processo produtivo: a mistura dos constituintes (pós e/ou aglomerados) e a subsequente compactação ¹⁴.

COD produzidos por esta técnica apresentam como principal característica uma dureza mais baixa do que a encontrada em comprimidos tradicionais. Esta propriedade gera comprimidos mais porosos e que apresentam conseqüentemente menores tempos de desintegração ¹⁰.

Os adjuvantes empregados para a produção de COD devem auxiliar no rápido e completo desmonte da forma na cavidade bucal. Devido a este fato, toda formulação destes apresenta em sua composição um agente desintegrante de alta eficiência, materiais de enchimento e carga, lubrificantes e flavorizantes e edulcorantes, preferencialmente solúveis ²⁴.

No entanto, muitos COD produzidos por esta técnica não apresentam dureza, friabilidade e porosidade apropriadas. Por isso, várias estratégias vêm sendo empregadas para modificar estas características indesejadas, como métodos de granulação e emprego de adjuvantes de alta eficiência, tais como os aglutinantes com elevado poder de adesividade, SDG e materiais de enchimento e carga que apresentem efeitos complementares ¹⁸. A granulação é o processo pelo qual partículas pulveréas primárias são aglomeradas, com o objetivo de formar agregados maiores, chamados grânulos. A formação destes leva a uma melhor compactação da mistura, ocasionando melhora nas propriedades mecânicas dos COD ¹⁴. Os métodos de granulação empregados para a fabricação de COD podem ser os mesmos usados na produção de comprimidos tradicionais, como granulação por via seca e granulação por via úmida ¹⁸.

Singh e colaboradores (2009) produziram COD de meloxicam, a partir de granulados obtidos por via úmida, empregando como agente aglutinante uma solução alcoólica de povidona a 10 %. Os COD obtidos apresentaram tempo de desintegração menor do que 40 segundos ²⁵.

Abed e colaboradores (2010) verificaram a influência do método de preparação nas características tecnológicas de COD de diazepam. Foram comparados comprimidos produzidos a partir de granulados obtidos por granulação por via úmida, com comprimidos produzidos por compressão direta. Os resultados indicaram que os COD produzidos por compressão com granulação prévia apresentavam melhor dureza e friabilidade, além dos complexos farmacêuticos mostrarem propriedades de fluxo notadamente superiores¹⁷.

4.1.2. Processo de fibras de sacarídeos fundidos (*cotton candy*)

A técnica baseia-se na formação de uma matriz de açúcares apresentados na forma de filamentos, obtidos por fusão destes. Este método foi desenvolvido pela empresa Fuix Technology, apresentando a denominação comercial de FlashDose®. Este processo também é conhecido como *candy-floss*⁵.

Nesta técnica, a matriz de fibras de sacarídeos ou polissacarídeos forma uma rede altamente porosa. Os sacarídeos normalmente empregados são a sacarose, a dextrose, a lactose e a frutose. Já os polissacarídeos habitualmente empregados são as polimaltodextrinas e as polidextroses. Eventualmente podem ser utilizados tensoativos, cujo objetivo é auxiliar na cristalização da matriz²⁴. São descritas duas formas de produção desta matriz: uma que incorpora o fármaco e os adjuvantes na etapa de formação desta e outra que adiciona estes à matriz já formada^{5,24,26}.

Na primeira técnica, uma mistura de todos os adjuvantes com o fármaco é submetida ao processo de obtenção dos filamentos. Este processo geralmente emprega temperaturas muito elevadas, fato que limita seu emprego para fármacos termolábeis. Polissacarídeos são substâncias hábeis em formar fios em temperaturas menores do que sacarídeos simples, característica que justifica seu emprego nestas condições. Após a formação da matriz, esta é fragmentada em pedaços menores e cristalizada, a fim de melhorar suas características tecnológicas. Por fim, esta mistura é submetida ao processo de compressão^{5,24,26}.

Já na segunda técnica, diferentemente da primeira, ocorre inicialmente a formação da matriz contendo apenas os açúcares. Após a sua obtenção, esta é também fragmentada em pedaços menores e cristalizada, sendo, após, adicionados os demais adjuvantes, bem como o fármaco. A seguir esta mistura é comprimida ^{5,24,26}.

Da mesma forma que em outras tecnologias, esta leva à formação de comprimidos porosos e com tempo de desintegração reduzido. Adicionalmente, o emprego de grandes quantidades de açúcares na formulação da matriz concede ao COD boas características organolépticas, o que facilita a aceitação pelo usuário. No entanto, esta mesma característica pode ser um inconveniente quando o paciente for portador de intolerância a estes adjuvantes, como é o caso de pessoas com diabetes ou com restrição calórica ²⁴.

4.1.3. Secagem por aspersão

Spray drying é um processo de secagem no qual o líquido é aspergido, sob a forma de gotículas, no seio de uma corrente de ar aquecido. Devido à grande área superficial para transferência de calor, a fase líquida é rapidamente evaporada, conduzindo à formação de partículas sólidas individuais ^{14 e 18}.

O emprego da secagem por aspersão é responsável pela produção de partículas altamente porosas. Esta matriz contém geralmente um agente de suporte, como por exemplo, gelatina hidrolisada ou não hidrolisada e materiais de enchimento e carga. Outros possíveis componentes nesta técnica empregam agentes volatilizantes, que diminuem a temperatura de vaporização do solvente e também aumentam a porosidade das partículas ²⁷. A esta matriz uniforme e altamente porosa são adicionados os demais adjuvantes e esta mistura é, como última etapa, submetida a processo de compressão ²⁸.

4.1.4. Granulação por fusão

Nesta técnica ocorre a granulação do fármaco em misturadores-granuladores de alto cisalhamento providos de sistema de aquecimento, através do emprego de um aglutinante que funde a uma temperatura relativamente baixa. Este granulado é misturado com os outros adjuvantes da formulação e posteriormente a mistura é comprimida. Diferentemente da granulação por via úmida, este processo não utiliza solventes para formar os grânulos. Isto representa uma vantagem, em vista que o processo de secagem não é requerido nesta técnica, com isto economizando tempo e energia. O emprego desses aglutinantes, como por exemplo, poligóis, incrementa as propriedades mecânicas dos comprimidos e também auxilia na dissolução de fármacos pouco solúveis. Este aumento na cedência ocorre em vista que estes adjuvantes aumentam a molhabilidade do COD, quando este entra em contato com os fluídos biológicos^{23, 29}.

Abdelbary e colaboradores (2004) compararam comprimidos obtidos a partir de grânulos oriundos de granulação por via úmida e de granulação por fusão, constatando que os primeiros apresentavam menor tempo de desintegração, enquanto que os segundos possuíam melhor resistência mecânica³⁰.

4.1.5. Processo de transição de fase

Nesta técnica combinam-se dois açúcares ou poliálcoois (um com ponto de fusão baixo e outro com ponto de fusão mais alto) com o fármaco e demais adjuvantes. Posteriormente, esta mistura é comprimida e o compacto obtido é aquecido à temperatura de fusão destes adjuvantes. Com isto, a porosidade e a dureza dos comprimidos são aumentadas²⁶.

Kuno e colaboradores (2005) obtiveram COD empregando a metodologia de transição de fase. Eritritol foi utilizado como adjuvante de alto ponto de fusão (122 °C) e xilitol como componente de baixo ponto de fusão (93-95 °C). Posteriormente, a mistura desses poliálcoois, com o fármaco e os outros adjuvantes foi aquecida a 93 °C. Foi observado que o aumento da concentração de xilitol, com posterior aquecimento, elevou a dureza dos comprimidos, no entanto

prolongou significativamente o tempo de desintegração da formulação. Este acréscimo de dureza ocorreu devido ao aumento da interação entre as partículas do comprimido ³¹.

4.1.6. Sublimação

Esta técnica consiste no emprego de substâncias voláteis, como a cânfora, o bicarbonato de amônio e o naftaleno na formulação, juntamente com o fármaco e demais adjuvantes. Após a compressão destas misturas, estas substâncias voláteis são sublimadas formando uma estrutura altamente porosa. COD com rápidos tempos de desintegração e com boas características mecânicas têm sido produzidos por essa metodologia ²⁶.

Ravikumar e colaboradores (2009) obtiveram comprimidos de haloperidol por sublimação, utilizando como substância volátil a cânfora. Eles verificaram que o uso do agente volátil diminuiu o tempo de desintegração dos comprimidos, no entanto a friabilidade foi aumentada, devido ao aumento da porosidade dos COD ³².

4.2. Liofilização

Liofilização é um processo no qual uma dispersão aquosa congelada é colocada sob pressão reduzida, a fim de que o solvente seja removido por sublimação a baixas temperaturas ¹⁴.

A produção de COD por liofilização foi primeiramente desenvolvida pela companhia R.P. Scherer, recebendo o nome comercial de sistema Zydis®. Esta técnica consiste na preparação de uma matriz, normalmente formada por polímeros como a gelatina, dextrano, poligóis ou alginatos, os quais são dispersos em água. A função dessa matriz é fornecer uma estrutura rígida, cujo objetivo é assegurar propriedades mecânicas adequadas para os COD ⁸. A essa dispersão são adicionados os demais adjuvantes bem como o fármaco. O produto resultante é transferido aos moldes, constituídos pelos alvéolos das embalagens primárias, e submetidos à secagem por liofilização, consolidando nestas mesmas os COD. Devido às características deste processo, os comprimidos apresentam grande porosidade e conseqüentemente tempos de desintegração reduzidos ^{18, 33}. Adicionalmente, o

fato de não expor o fármaco a temperaturas elevadas faz esta técnica ser de grande importância para fármacos termolábeis ²⁸.

Estas vantagens são contrapostas às extremas fragilidade e sensibilidade à umidade destes comprimidos. Por este motivo, a escolha do material de acondicionamento e embalagem é determinante quando se objetiva o emprego desta técnica. São exemplos de materiais empregados para este fim aqueles que apresentam reduzida taxa de transmissão de vapor d'água e elevada rigidez, tais como o policlorotetrafluor-etileno (CTFE), e materiais laminados compostos, contendo associações de cloreto de polivinila (PVC), cloreto de polivinilideno (PVDC) ou poliamida orientada (OPA) e alumínio, preferencialmente capazes de serem transformadas em embalagens alveolares moldadas a frio ^{8, 18, 33}.

Os adjuvantes indispensáveis a esta técnica são os materiais de enchimento e carga, que devem auxiliar na rápida desintegração e nas propriedades mecânicas dos COD, e um polímero para a formação da matriz. Outros adjuvantes opcionais na formulação incluem flavorizantes, edulcorantes, corretores de pH e lubrificantes, estes últimos com a função de evitar a aderência do comprimido no molde ³³.

Os candidatos a fármacos na técnica de liofilização devem ser quimicamente estáveis, relativamente insolúveis em água e possuir tamanho de partícula menor que 50 micrometros. Substâncias ativas muito solúveis em água podem formar misturas eutéticas com o solvente e não congelar adequadamente, com isso não formando a estrutura rígida necessária, levando a comprimidos com características mecânicas inapropriadas. Uma estratégia para contornar esse inconveniente, é o emprego de agentes formadores de cristais, como o manitol. Estes auxiliam no alcance da rigidez necessária, conduzindo a uma boa consolidação da matriz ³. Já fármacos com tamanho de partícula maiores do que 50 micrômetros podem apresentar problemas de sedimentação durante este processo de fabricação ^{12,18}. Como alternativa para evitar este problema empregam-se agentes suspensores, como a gelatina ou agentes floculantes, como a goma xantana. Adicionalmente, além das limitações já apresentadas, acrescentam-se a estas, o alto custo de

aquisição e de operação do equipamento, além de cuidados especiais para armazenagem destes comprimidos, devido à fragilidade e à sensibilidade frente à umidade que estes comumente possuem ⁵.

Ibrahim e El-Setouhy (2009) obtiveram COD de valsartano por liofilização avaliando o emprego de manitol e sorbitol como material de enchimento e carga. Comprimidos formulados com sorbitol tiveram friabilidade inadequada, além de apresentarem dificuldade de remoção dos blísteres de PVC. Paralelamente, COD formulados com manitol obtiveram excelentes propriedades mecânicas e baixo tempo de desintegração ³⁴.

4.3. Processo de moldagem

Moldagem é uma técnica, na qual o fármaco e os adjuvantes são misturados e umedecidos, normalmente com água. A massa plástica formada pode ser extrusada e/ou transferida diretamente para moldes, que conferem a estes sua forma final ¹². Diferentes técnicas podem ser empregadas tais como a moldagem por compressão, moldagem por aquecimento e moldagem por evaporação a vácuo ²⁶.

Na técnica de moldagem por compressão, após a formação da mistura úmida, esta é comprimida em placas moldes, utilizando pressões menores do que as usadas em comprimidos tradicionais. Como última etapa do processo produtivo, o solvente é evaporado por aquecimento. Devido ao uso de baixas pressões em conjunto com a evaporação do solvente formam-se comprimidos porosos, o que colabora para rápida desintegração destes COD ¹⁸.

A técnica de moldagem por aquecimento consiste na formação de uma matriz contendo um agente formador de gel, como o ágar, na qual o fármaco e os adjuvantes são dispersos. Posteriormente esta mistura é transferida à embalagem primária e submetida à secagem a vácuo à temperatura de 30 °C ^{24,26}.

A técnica de moldagem por evaporação à pressão reduzida envolve a formação de uma matriz com o fármaco e adjuvantes. Esta é congelada e posteriormente submetida à secagem a

pressão reduzida. Este processo difere da liofilização uma vez que a evaporação do solvente ocorre do estado sólido para o líquido e posteriormente para o gasoso, diferentemente da liofilização, na qual acontece diretamente a sublimação. A secagem a pressão reduzida auxilia na densificação da matriz, pois a água atua como agente ligante e modifica a estrutura da matriz, melhorando dessa forma as propriedades mecânicas dos comprimidos, um dos obstáculos da metodologia da liofilização²⁴.

Comprimidos obtidos pela técnica de moldagem apresentam baixos tempos de desintegração e, como costumam empregar açúcares ou poliálcoois (tanto como materiais de enchimento e carga, bem como adjuvantes para formação de matriz), apresentam boas características organolépticas¹⁸.

No entanto, COD produzidos por esta técnica apresentam problemas de dureza e friabilidade^{24,26}.

4.4. Extrusão

Nesta técnica é obtida inicialmente a mistura úmida do fármaco com os adjuvantes da formulação, empregando uma mistura de solventes, como metanol, poligol e água. Posteriormente esta massa plástica é extrusada para obter a forma de cilindros²⁶. A extrusão é um processo no qual uma massa plástica é forçada a passar por orifício de diâmetro reduzido³⁵. Posteriormente, esta massa é cortada em segmentos com lâminas aquecidas, obtendo-se os comprimidos em sua forma final²⁶.

5. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

As características intrínsecas dos COD exigem que ensaios de desempenho diferenciados sejam empregados. Destacam-se aqui os testes de resistência mecânica, desintegração e cedência *in vitro*, os quais embora sejam aplicados aos demais tipos de comprimidos, recebem atenção especial para esta forma, e testes específicos, relacionados com a porosidade e a sensibilidade à umidade dos mesmos³⁶.

5.1. Dureza

Um comprimido adequado deve permanecer intacto durante a etapa de produção até a sua administração pelo usuário. Entre as diferentes técnicas de determinação da dureza de comprimidos, a mais usual, envolve a aplicação de uma carga radial a este, com posterior determinação da força necessária para quebrá-lo ^{14 e 37}.

COD apresentam uma dureza menor do que os comprimidos tradicionais, propriedade esta, que auxilia em sua rápida desintegração ³⁷. Devido aos processos de produção, os quais têm como princípio garantir uma alta porosidade aos comprimidos, como consequência deste aspecto, uma dureza adequada é um desafio para esta forma farmacêutica ⁸.

A determinação da dureza é amplamente empregada para COD produzidos que utilizam o processo de compressão, devido à maior resistência mecânica destes. Entretanto, COD produzidos por liofilização, este ensaio não se emprega dada a evidente fragilidade apresentada por comprimidos obtidos por esta técnica ³⁷.

Abdelbary e colaboradores (2009) compararam o efeito de materiais de enchimento e carga, como a lactose, celulose microcristalina e manitol na formulação de COD de famotidina. Foi observado que a celulose microcristalina apresentava forte interação entre suas partículas, fato este que conferiu maior dureza à formulação ¹².

5.2. Friabilidade

Durante o manuseio, comprimidos são expostos a situações de estresse por colisões ou por fricção de deslizamento entre si ou com outras superfícies sólidas, as quais podem resultar na retirada de pequenos fragmentos e de partículas das superfícies e arestas dos comprimidos. O resultado será a progressiva redução de peso e uma mudança na aparência destes. Deste modo, uma propriedade importante de um comprimido é a sua capacidade de resistir ao atrito e a choques, assegurando assim que a quantidade correta do fármaco será administrada, e que a aparência do comprimido não sofra alterações durante seu manuseio ¹⁴.

De acordo com os compêndios oficiais são permitidos valores de friabilidade de até 1 % para comprimidos. Torna-se, então, um desafio na produção de COD garantir grandezas de friabilidade que estejam dentro destes limites³⁸.

Este teste não é aplicado para COD feitos por liofilização, mas é recomendado para COD produzidos por técnicas que utilizam o processo de compressão³⁷.

5.3. Análise da porosidade de comprimidos

A porosidade de comprimidos orodispersíveis é uma característica decisiva, em relação à intensidade de penetração de água e, conseqüentemente, na velocidade de desmonte da forma farmacêutica na cavidade bucal. A principal técnica para a determinação da porosidade de COD emprega o porosímetro de mercúrio³⁷.

O princípio dessa técnica baseia-se na penetração de mercúrio em leitos porosos. O mercúrio é utilizado por possuir elevada inércia química e poder solvente irrelevante, mesmo para líquidos ou gases. Devido à alta tensão superficial, é necessário o emprego de uma força externa que seja superior à tensão superficial do mercúrio para que este consiga deslocar o ar contido nos poros do seio do comprimido. Quanto menor o tamanho de poros dos COD, maior será a pressão necessária para o mercúrio penetrar neste³⁹.

5.4. Tempo de molhagem e sorção de água

A determinação do tempo e da cinética de molhagem é empregada na avaliação e no controle de qualidade de COD, pois permite inferir sobre o comportamento e o tempo de desintegração dos comprimidos. Este ensaio procura mimetizar a ação da saliva sobre o comprimido

12.

Nesta técnica é colocado um tecido de papel sobre uma placa de petri e sobre esta são adicionados entre 6 a 10 mL de água, podendo algumas vezes conter um corante, como a eosina, para facilitar a visualização da molhagem do comprimido. Um COD é então colocado sobre o papel

e a partir desse momento começa-se a cronometrar o tempo para completa molhagem do comprimido. São feitas análises de seis comprimidos para se verificar a reprodutibilidade do teste ^{12, 40}.

Existe uma correlação entre o tempo de molhagem e o tempo de desintegração. Quanto menor for o tempo de molhagem, menor será o tempo de desintegração para o COD. O tempo de molhagem está intimamente relacionado com a porosidade do comprimido e com a hidrofília dos adjuvantes ¹².

Na técnica de sorção de água, seis comprimidos são pesados (massa inicial) e após se obter o tempo de molhagem, estes comprimidos são repesados (massa final). A quantidade de água absorvida (QAA) pode ser calculada de acordo com a seguinte fórmula, onde m_i e m_f denotam massa inicial e massa final, respectivamente ⁴¹:

$$QAA = \frac{(m_f - m_i) \cdot 100}{m_i}$$

5.5. Teste de desintegração

A avaliação do comportamento de desintegração é importante na verificação do efeito das variáveis de formulação e de processo, na fase de desenvolvimento do produto, e também como procedimento para verificação da reprodutibilidade desta característica, seja durante a etapa de produção ou de controle de qualidade do produto terminado ¹⁴.

Este ensaio é realizado por meio da movimentação oscilatória vertical de seis comprimidos em meio aquoso, à temperatura de 37° C, registrando-se o tempo para completa eliminação destes do interior de tubos, que apresentam, em sua parte terminal, peneira com abertura de malhas determinada ¹⁴.

O método empregado para COD utiliza os mesmos padrões farmacopéicos preconizados para comprimidos tradicionais. No entanto, o tempo obtido com os testes farmacopéicos

convencionais de desintegração parecem não refletir a velocidade de desintegração dos COD na cavidade oral humana. Além disso, as técnicas dos compêndios oficiais têm dificuldades em determinar o tempo de desintegração, devido ao rápido alcance do total desmonte dos COD, à alta velocidade de oscilação usada e à grande quantidade de água necessária no teste ⁴².

5.6. Cedência

A técnica de avaliação da liodisponibilidade é o modo mais importante de estudar, sob condições *in vitro*, a cedência do fármaco de uma forma farmacêutica, representando, assim, uma ferramenta importante para ponderar os fatores que influenciam a biodisponibilidade do componente ativo em um produto sólido ¹⁴.

Conforme descrito na literatura, o tempo de desintegração nem sempre está relacionado com a cedência, pois as características físico-químicas do fármaco influenciam na magnitude deste parâmetro. Se o tempo de desintegração de determinada forma farmacêutica é reduzido, não necessariamente o tempo de cedência também o será ¹².

O aparato 2 da USP, método das pás, é o mais utilizado para COD, normalmente à velocidade de 50 rpm. Para diferenciar pequenas mudanças no perfil de cedência durante o desenvolvimento de uma formulação de COD, costumam-se empregar velocidades mais lentas de agitação, devido à rápida desintegração destes. Quando o peso do comprimido excede um grama e contém partículas densas insolúveis, a velocidade das pás pode ser aumentada para 75 rpm. O aparato 1 da USP, método das cestas, tem certas aplicações para COD que tendem a flutuar no meio de cedência ³⁷.

Os meios normalmente utilizados para estudos de dissolução de COD são: HCl 0,1 M, tampão fosfato pH 4,5 e tampão fosfato pH 6,8. Para a quantificação do fármaco costuma-se empregar a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), já que podem existir na formulação, adjuvantes que absorvam no UV, principalmente flavorizantes e edulcorantes, podendo interferir na quantificação do componente ativo ⁸.

5.7. Estudos de sorção de umidade

Devido à alta porosidade dos COD e ao emprego de adjuvantes hidrofílicos na formulação, estes podem incorporar umidade do ambiente e com isso alterar as características de desempenho dos comprimidos ¹⁹.

No estudo de comportamento frente à umidade, 10 comprimidos são mantidos por 24 horas em dessecadores a 37 °C com cloreto de cálcio para completa secagem. Os comprimidos são pesados e expostos à umidade relativa de 75 % por 2 semanas, com posterior repesagem. A incorporação de umidade é dada pelo aumento de peso nos comprimidos ³⁷.

Late e colaboradores (2009) investigaram o efeito de umidades relativas de 75, 85 e 95 %, nos tempos de 2, 4, 6, 8 e 24 horas sobre o comportamento de comprimidos contendo cloridrato de granisetrona como fármaco e manitol como material de enchimento e carga. Neste estudo os autores concluíram que o aumento da umidade relativa e do tempo de exposição dos comprimidos à umidade conduzia a um incremento na dureza dos comprimidos, com conseqüente elevação dos seus tempos de desintegração. Este fenômeno foi atribuído à capacidade de sorção de água do ambiente, apresentada pelo manitol, e com isso fortalecendo as ligações entre as partículas sólidas da formulação ¹⁹.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho ficou evidenciado o crescente interesse na exploração, tanto comercial como acadêmica dos COD, devido a suas vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas, bem como, a sua grande aplicabilidade para pacientes pediátricos, geriátricos e psiquiátricos, originadas principalmente pela sua facilidade de administração, uma vez que dispensam a necessidade de deglutição de um produto sólido estranho e a utilização de água. Além disso, estudos demonstraram o aumento da biodisponibilidade de fármacos, quando administrados nesta forma farmacêutica, principalmente quando se trabalha com fármacos pouco solúveis, devido à rápida desintegração dos COD na saliva e absorção do fármaco na mucosa oral.

A escolha dos adjuvantes é de suma importância na formulação de COD, visto que estes interferem no desempenho e nas propriedades biofarmacêuticas desta forma farmacêutica. Estes adjuvantes devem ser escolhidos criteriosamente para garantir o menor tempo de desintegração possível, assim como friabilidade e dureza apropriadas, além de mascarar o sabor desagradável de certos fármacos.

As várias tecnologias descritas para produção de COD apresentam diferenças quanto ao custo, às propriedades dos comprimidos resultantes, aos adjuvantes empregados e ao processo de produção.

Por último, os ensaios de controle de qualidade são de fundamental importância uma vez que verificam tanto o cumprimento de especificações tecnológicas, inseridas em seu ciclo produtivo, como as propriedades biofarmacêuticas fundamentais para garantia da eficácia e segurança destes. No entanto, observou-se uma carência de protocolos oficiais de avaliação, uma vez que as farmacopéias carecem de testes específicos para essa forma farmacêutica, o que leva a uma falta de padronização dos testes realizados para os COD.

Agradecimentos: Os Autores agradecem ao CNPq pela Bolsa de Iniciação Científica (H.L.) e pela Bolsa de Mestrado (L.R.R.) concedidas.

7. REFERÊNCIAS

1. Breitzkreutz, J. & Boos, J. (2007) *Expert Opin. Drug Deliv.*, **1**: 37-45.
2. Kinsella, K. & He, W. (2009) *U.S Census Bureau, 2009*. Disponível em <www.census.gov.br/prod/2009>. [Acesso em 10 de maio de 2010].
3. Sastry, S.V.; Nyshadham, J.R. & Fix, J.A. (2000) *PSTT*, **3**: 138-45.
4. Almeida, H.O.; Versiani, E.R.; Dias, A.R.; Novaes, M.R.C.G. & Trindade, E.M.V. (2007) *Com. Ciências Saúde*, **18**: 57-67.

5. Hahm, H.A. & Augsburger, L.L. (2008) "*Rational design and formulation*", in "Pharmaceutics dosage form: tablets", (L.L. Augsburger, S. W. Hoag, eds.) Livingston, New Jersey, 3 ed., vol 2.: Cap 9, pp. 293-311..
6. Shahi, S.R.; Agrawal, G.R.; Shaikh, S.A.; Shaikh, S.S; Padalkar, A.N. & Somani, V.G. (2009) *Asian J. Pharm.*, **3**: 104-12.
7. Abed, K.K.; Hussein, A.A.; Ghareeb, M.M. & Abdulrasool, A.A. (2010) *AAPS PharmSciTech*, **11**: 356-61.
8. Bandari, S.; Mittapalli, R.K.; Gannu, R. & Rao, Y.M. (2008) *Asian J. Pharm.*, **2**: 2-11.
9. Ahmed, I. & Aboul-Einien, M. (2007) *Eur. J. Pharm. Sci.*, **32**: 58-68.
10. Kundu, S. & Sahoo, P.K. (2008) *Pharma Times*, **40**: 11-5.
11. Shoukri, R.A.; Ahmed, I.S. & Shamma, R.N. (2009) *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **73**: 162-71.
12. Abdelbary, A.; Elshafeey, A.H.; Zidan, G. (2009) *Carbohydr. Polym.*, **77**: 799-806.
13. FDA Food and Drug Administration (2010) FDA Approved Drug Products. Disponível em <www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm >. Rockville, FDA. Acesso em 1 de junho de 2010.
14. Aulton, M.E. (2005) *Delineamento de formas farmacêuticas*, 2 ed. Artmed, Porto Alegre.
15. Vila Jato, J.L. (2001) *Tecnología farmacéutica: formas farmacéuticas*. Madrid, Sintesis, Vol. 1-2.
16. Balamuralidhara, V.S.A.; Sreenivas, H.V. & Gangadharappa, T.M. (2009) *Asian J. Sci. Res.*, **2**: 190-97.
17. Abed, K.K.; Hussein, A.A.; Ghareeb, M.M. & Abdulrasool, A.A. (2010) *AAPS PharmSciTech*, **11**: 356-61.
18. Fu, Y.; Pai, C.M.; Park, S.Y.; Seommon, G. & Park, K. (2005) Highly plastic granules for making fast melting tablets. US Patent 2005/0013857.
19. Late, S.G.; Yu, Y.Y. & Banga, A. K. (2009) *Int. J. Pharm.*, **365**: 4-11.

20. Chandrasekhar, R.; Hassan, Z.; AlHouban, F.; Smith, A.M. & Mohammed, A.R. (2009) *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **72**: 119-29.
21. Rowe, R.C.; Sheskey, P.J. & Weller, P.J. (2006) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4th ed., Pharmaceutical Press, London.
22. Shukla, D.; Subhashis, C.; Singh, S. & Brahmeshwar, M. (2008) *Sci. Pharm.*, **77**: 309-26.
23. Fu, Y.; Yang, S.; Jeong, S.H.; Kimura, S. & Park, K. (2004). *Crit. Rev. Ther. Drug*, **21**: 433-75.
24. Serperlloni, M. (2007) *Orodispersible Solid Pharmaceutical Form*. US Patent 7201922.
25. Singh, J. & Singh, R. (2009) *Trop. J. Pharm. Res.*, **8**: 153-59.
26. Wagh, M.A.; Dilip, K.P.; Salunkhe, N.V.C. & Daga, V.R. (2010) *Int. J. Drug Deliv.*, **2**: 98-107.
27. Allen, L.V. & Wang, B. (2001) Process for Making a Particulate Support Matrix for Making a Rapidly Dissolving Dosage Form. Us Patent 6207199.
28. Seager, H. (1998) *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**: 375-82.
29. Passerini, N.; Albertini, B.; Gonzalez-Rodriguez, M.L.; Cavallari, C. & Rodriguez, L. (2001) *Eur. J. Pharm. Sci.*, **15**: 71-8.
30. Abdelbary, G.; Prinderre, P.; Eouani, C.; Joachim, J.; Reyniere, J.P. & Piccerelle, Ph. (2004) *Int. J. Pharm.*, **278**: 423-33.
31. Kuno, Y.; Kojima, M.; Ando, S. & Nakagami, H. (2005) *J. Control. Release*, **105**: 16-22.
32. Ravikumar, M.B.P.; Sachin, R.P. & Mahesh, S.P. (2009) *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **1**: 65-73.
33. Droz, P.H.; Seidel, M.; Martani, R. & Bains, D. (2000) *Fast Disintegrating Oral Dosage Form*. US Patent 6083531.
34. Ibrahim, H.K. & El-Setouhy, D.A. (2010) *AAPS PharmSciTech*. **11**: 189-196.
35. Breitenbach, J. (2002) *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **54**: 107-17.
36. FDA Food and Drug Administration (1997) *Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets*. Disponível em <www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070578.pdf>. Rockville, FDA. Acesso em 10 de junho de 2010.
37. Shukla, D.; Subhashis, C.; Singh, S. & Brahmeshwar, M. (2008). *Sci. Pharm.*, **77**: 327-41.

38. US Pharmacopeia/ The National Formulary (USP 29/NF 24) (2006) Rockville: United States Pharmacopeial Convention.
39. Webb, P.A. & Orr, C. (1997) *Analytical Methods in Fine Particle Technology*. Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, pp. 155-91.
40. Schiermeier, S. & Schmidt, P.C. (2002) *Pharm. Sci.*, **15**: 295-305.
41. Bi, Y.; Sunada, H.; Yonezawa, Y.; Danjo, K.; Otsuka, A. & Lida, K. (1996) *Chem. Pharm. Bull.*, **44**: 2121-27.
42. Abdelbary, G.; Eouani, C.; Prinderre, P.; Joachin, J.; Reynier, Jp. & Piccerelle, Ph. (2005) *Int. J. Pharm.*, **292**: 29-41.

ANEXO

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Os manuscritos enviados ao Latin American Journal of Pharmacy serão aceitos com o conhecimento de que serão submetidos a uma revisão editorial e de que não devem ter sido, nem serão futuramente publicados, em todo ou em parte, em nenhuma outra revista. Serão aceitos trabalhos escritos em inglês, português ou espanhol. Quando os manuscritos estiverem escritos em português ou espanhol, deverá ser incluído um resumo em inglês.

Envio de Trabalhos

Os Trabalhos Originais deverão conter informações não publicadas previamente, exceto em formato preliminar, e não deverão exceder 5000 palavras. As Comunicações Breves são trabalhos de investigação que compreendem uma descrição concisa, mas completa, de uma investigação limitada, que não será incluída em um próximo trabalho; deverão ser completamente documentadas, tal como um Trabalho Original, e não deverão conter mais de 2500 palavras. As Revisões e Mini-revisões serão aceitas nas áreas de interesse da revista e deverão dar ênfase às publicações dos últimos cinco anos. As Cartas ao Editor serão publicadas ocasionalmente em determinados temas de interesse.

Preparação do Manuscrito

Os manuscritos deverão ser apresentados em página tamanho A4, com espaçamento duplo, inclusive nas tabelas, com margens de 2 cm em todos os lados (os autores são convidados para usar o padrão incluído). Recomenda-se aos autores consultar um trabalho recente na revista para adequação do estilo. O editor se reserva o direito de ajustar o estilo a certos padrões de uniformidade. As páginas do manuscrito devem ser numeradas na extremidade superior direita, precedidas do nome do autor a quem será remetida as correspondências. Sublinhar apenas as palavras que devem aparecer em itálico, mas não sublinhar outras palavras. O uso de itálico está reservado para nomes científicos de organismos. Não é necessário enviar uma carta ao editor, porém se si se deseja fazer-lo deverá incluir-se no início do manuscrito. Em geral, os manuscritos deverão ser organizados na seguinte ordem:

- *Título*: deve ser claro, conciso e refletir sem ambigüidades o conteúdo do trabalho. Caso o trabalho esteja escrito em espanhol ou português, o título deve incluir também uma tradução para o inglês.
- *Nome(s) do(s) autor(es)*: primeiro nome, inicial do(s) nome(s) seguinte(s) e sobrenome de cada autor. O autor a quem devem ser dirigidas as correspondências deve ser identificado com um asterisco (*).
- *Endereço postal completo do lugar de trabalho de cada autor.*
- *Endereço de e-mail do autor correspondente*, já que todos os contatos, inclusive a respeito das provas de imprensa, serão mantidos apenas com ele.
- *Resumo*: não deverá exceder 150 palavras e deverá informar concisamente os principais resultados do trabalho. Deve-se levar em conta que muitos serviços bibliográficos utilizam o resumo tal como está escrito, por isso essa seção deve ser totalmente compreensível por si mesma. Quando os manuscritos estiverem escritos em português ou espanhol deverão possuir um resumo ("summary") em inglês.

- *Palavras-chave*: deverão ser listadas pelo menos três, em ordem alfabética. Se o manuscrito estiver escrito em português ou espanhol, deverão ser incluídas também as palavras-chave em inglês ("key words").
- *Introdução*: deve considerar, de forma sucinta, as publicações prévias mais importantes sobre o tema e explicitar claramente as razões pelas quais o estudo foi realizado.
- *Materiais e métodos*: descrição dos métodos, equipamentos e técnicas (incluindo tratamentos estatísticos utilizados no estudo).
- *Resultados*.
- *Discussão* (pode ser combinada com a seção anterior).
- *Conclusões*: não devem repetir aspectos mencionados na discussão ou nos comentários introdutórios, devem ser conclusões genuínas derivadas dos resultados do estudo.
- *Agradecimentos* e todas as informações adicionais referentes a subsídios, etc.
- *Referências*: serão numeradas seqüencialmente, na ordem em que são citadas, no texto e listadas separadamente (solicita-se o uso de recuo a partir da segunda linha). O estilo usado para citar trabalhos de revistas (1), monografias (2) e capítulos de livros (3) *deverá ser estritamente observado*, como segue nos seguintes exemplos:

- (4) Souza, H.M., G.R. Borba-Murad, R. Curi, R. Galletto & R.B. Bazotte (2001) *Res. Commun. Molec. Pathol. Pharmacol.* **110**: 264-72.

Os nomes das revistas deverão ser abreviados de acordo com o critério utilizado pelo ISI (pode ser consultado para isso o site <http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>)

- (5) Minoia, C. & L. Perbellini (2000) *Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a xenobiotici: chemoterapici antitumorali*. Morgan, Milan, Vol. 3.
- (6) Pathak, M.A. (1997) "*Photoprotection against harmful effects of solar UVB and UVA radiation: an update*", in "*Sunscreens: development, evaluation and regulatory aspects*", (N.J. Lowe, N.A. Shaath, M.A. Pathak, eds.) Marcel Dekker, New York, pp. 59-79.

- *Tabelas e Figuras*: deverão ser numeradas utilizando números arábicos na ordem em que aparecem no texto. *As letras e os símbolos incluídos nas figuras deverão ter tamanho adequado, tendo em conta que as figuras usualmente são reduzidas ao tamanho de uma coluna (7,5 cm)*. Tanto fotografias como gráficos e diagramas devem ser considerados como "Figuras". Deverão acompanhar o manuscrito, mas não devem ser incluídas dentro do texto e sim separadamente. Todas as ilustrações devem ser claramente identificadas com seu número e deverão ter uma legenda auto-explicativa. As legendas de tabelas e figuras deverão ser fornecidas em folha aparte.

Na provas de impressão, os autores poderão corrigir apenas erros tipográficos. As provas deverão retornar ao editor no prazo máximo de 72 horas. Não serão enviadas separatas aos autores, pois elas podem ser obtidas sem custo no sítio da web <http://www.latamjpharm.org> em formato PDF.