

EXCIPIENTES COMUMENTE UTILIZADOS EM CÁPSULAS E NOVAS PERSPECTIVAS

EXCIPIENTS COMMONLY USED IN CAPSULES AND NEW PERSPECTIVES

PATRÍCIA VERRI FRAGA¹, GEYSE FREITAS^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2.Orientadora. Especialista em Farmácia Magistral com ênfase em cosmetologia. Docente no curso de Farmácia da Faculdade INGÁ.

* Avenida XV de Novembro, 190, Centro, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87013-230. prof.geysefreitas@uninga.edu.br

Recebido em 10/09/2015. Aceito para publicação em 17/09/2015

RESUMO

Excipientes são substâncias adicionadas às formulações farmacêuticas e têm a função de garantir a estabilidade e as propriedades dos medicamentos além de melhorarem as características organolépticas e conseqüentemente, a aceitação dos medicamentos pelos pacientes. Diferentes estudos vêm demonstrando que os excipientes não estão isentos do risco de causar reações adversas. A escolha dos excipientes depende de vários fatores: as características e propriedades do fármaco veiculado, a dose, o tamanho da cápsula a ser utilizada e o custo do excipiente, a solubilidade, o tamanho e forma de partículas do fármaco. O excipiente é considerado um produto inerte em termos de atividade biológica, no entanto, podem influenciar as propriedades de enchimento, estabilidade e liberação do fármaco. Para garantir a homogeneidade de conteúdo, os pós que incluem fármaco e porção inerte (excipientes) devem assegurar uma mistura de pó uniforme. São necessários cuidados extras durante o processo de mistura dos pós, pois, a falta de homogeneidade pode resultar em graves conseqüências terapêuticas. Para o sucesso de uma encapsulação são necessários que o fármaco e os excipientes utilizados sejam compatíveis entre si para gerar um produto estável, eficaz, atraente, fácil de administrar e seguro. Alguns fármacos apresentam características particulares físico-químicas e de compatibilidade, e neste caso, devem ser selecionados excipientes adequados aos mesmos.

PALAVRAS-CHAVE: Excipientes, capsulas, manipulação.

ABSTRACT

Excipients are substances added to pharmaceutical formulations and are meant to ensure the stability and drug properties as well as improves them, the organoleptic characteristics and thus the acceptance of drugs by patients. Different studies have shown that the excipients are not exempt from risk to cause adverse reactions. The choice of excipients depends on several factors: the characteristics and properties of the conveyed drug, the dose, the size of the capsule being used and the cost of the

excipient, solubility, size and shape of the drug particles. The excipient is considered an inert product in terms of biological activity, however, may influence the filling properties, stability, and drug release. To ensure homogeneity content, including post drug and inert portion (excipients) must provide a uniform powdered mixture. They are necessary extra care during the post mixing process, therefore, the lack of uniformity can result in serious therapeutic consequences. For a successful encapsulation it is necessary that the drug and the excipients used are compatible with each other to generate a stable, effective, attractive product easy to administer and secure. Some drugs have specific chemical-physical characteristics and compatibility, and in this case, the excipients must be selected accordingly.

KEYWORDS: Excipients, capsules, manipulation.

1. INTRODUÇÃO

O excipiente farmacêutico era visto como um simples adjuvante e veículo, química e farmacologicamente inerte eram considerados substâncias capazes de facilitar a administração e proteger o fármaco. Já nos dias atuais, são considerados como constituintes essenciais, que garantem o desempenho do medicamento e otimizam a obtenção do efeito terapêutico. A qualidade dos medicamentos não depende somente do princípio ativo e dos processos de preparação, mas também do desempenho dos excipientes, uma vez que os mesmos são capazes de modificar a liberação e/ou a estabilidade das substâncias ativas, e assim sua biodisponibilidade, por isso não podem ser considerados aditivos inertes relataram CHAN (2005), VIÇOSA (2003).

É necessário tomar um cuidado todo especial no processo de mistura dos pós, pois, a falta de homogeneidade pode resultar em graves conseqüências terapêuticas afirmou ALLEN Jr *et al.* (2005).

Os fármacos encapsulados poucas vezes são administrados isoladamente, geralmente vêm acompanhados de excipientes. Excipientes farmacêuticos constituem

elementos de elevado destaque na formulação dos medicamentos, uma vez que, exercem efetivo papel na garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado, regendo e influenciando de maneira significativa o princípio ativo contido no medicamento segundo AULTON *et al.* (2005).

De acordo com ANSEL *et al.* (2000) o fármaco e os excipientes utilizados na encapsulação devem ser compatíveis entre si para gerar produto estável, eficaz, atrativo, fácil de administrar e seguro. Alguns fármacos apresentam características particulares físico-químicas e de compatibilidade, e neste caso, devem-se selecionar excipientes adequados aos mesmos.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os variados tipos de excipientes utilizados na farmácia de manipulação.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para alcançar os objetivos propostos, realizou-se levantamento bibliográfico com artigos nacionais e internacionais e sites como da ANVISA refere-se às publicações dos últimos dez anos, com o intuito de realizar uma análise sobre os excipientes comumente utilizados em cápsulas.

3. DESENVOLVIMENTO

Cápsulas e suas variações

As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais uma ou mais substâncias medicinais e/ou inertes são acondicionadas em um pequeno receptáculo, em geral preparado à base de gelatina. Na maioria dos casos são destinados a uso de via oral (V.O). Dependendo da formulação, a cápsula de gelatina pode ser dura ou mole afirmou ALLEN *et al.* (2007).

Normalmente são formadas de gelatinas, mais também podem ser de amido, celulose, polissacarídeo entre outros. As cápsulas duras são formadas por dois invólucros que são duas seções cilíndricas pré-fabricadas, sendo o corpo e tampa com as extremidades arredondadas, que se encaixam, geralmente de gelatina, mas podem ser de outros materiais como refere BRASIL (2010).

As capsulas duras são preenchidas com princípios ativos e excipientes na forma sólida, já as cápsulas moles é preenchido por conteúdos líquidos ou semissólidos, mas podem ser preenchidas também com pós e outros sólidos secos. Durante a manipulação, o corpo e a tampa são separados, o “corpo é preenchido com o pó e, então, a tampa é recolocada” BRASIL (2010), BENETTI (2010).

Escolha do excipiente

A escolha do excipiente deve atender as seguintes funções: “permitir uma correta liberação, garantindo dessa forma melhor estabilidade na preparação durante

todo o prazo de validade, proporcionando uma cápsula mais uniforme de acordo com seu peso e Teor de acordo com PALUDETT (2010), PINHEIRO (2008).

No geral os excipientes são conceituados como substâncias auxiliares diretamente envolvidas na composição das diversas formulações farmacêuticas. Excipientes farmacêuticos constituem elementos de elevado destaque na formulação dos medicamentos, uma vez que, exercem efetivo papel na garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado citou-se SOUZA *et al.* (2009).

Os excipientes também são conhecidos como ingredientes inativos que não apresentam poder terapêutico, usados para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos para uso interno. Os excipientes de medicamentos podem ser: aromatizantes (flavorizantes) conservantes, corantes, emulsificantes, antioxidantes, adoçantes (edulcorantes), espessantes e estabilizantes. As reações adversas são raras, pois, a maioria dos excipientes é utilizado em baixas concentrações, porém, eles podem desencadear efeitos indesejáveis. Na prática clínica, comumente essas reações são atribuídas de forma equivocada ao princípio ativo do medicamento segundo BALBANI *et al.* (2006).

Caso ocorra a incorporação de um excipiente inadequado a estabilidade química do fármaco pode ser reduzida refere-se (FERREIRA; ADAMI 1999).

Tipos de Excipientes

Diluentes

Fornecem o volume necessário para a formulação, possibilitando preparar comprimidos com peso conveniente FERREIRA (2002). Diferentes substâncias têm sido empregadas como diluentes e a escolha destes é fundamental para a estabilidade dos fármacos. O uso da lactose que é o diluente mais empregado na indústria farmacêutica, visto que, além do baixo custo e das suas propriedades redutoras, tem poder aglutinante originando comprimidos de bom aspecto. Além deste excipiente, podemos citar o amido, a celulose microcristalina e o uso de alguns sais inorgânicos, com destaque para o fosfato de cálcio SOARES (1999), FERREIRA (2006).

Aglutinantes

São adicionados na forma de pó ou em solução, durante a granulação por via úmida ou para facilitar a produção de comprimidos coesos por compressão direta. Um bom aglutinante deve não somente ter boas propriedades ligantes, mas também ser de fácil manuseio para produção em escala LIMA (1996).

Os aglutinantes tradicionais como açúcares ou biopolímeros naturais têm sido substituídos por polímeros sintéticos, os quais oferecem melhor qualidade farmacotécnica e microbiológica. Os mais comuns usados na

indústria farmacêutica são de origem sintética, como a povidona e diferentes derivados da celulose como a metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etilcelulose, entre outros KARSA (1995).

Tensoativos (agentes molhantes)

São utilizados para aumentar a molhabilidade dos pós insolúveis em água, inclusive os fármacos. Através da diminuição da tensão superficial pó/água, contribui para um aumento da solubilidade aquosa de vários fármacos aumentando assim o contato do fármaco com o meio. Exemplos: lauril sulfato de sódio, e polissorbato 80 de acordo com LIRA (2004).

Desintegrantes

Esses excipientes são utilizados para acelerar a dissolução ou desintegração das cápsulas em água ou nos líquidos do organismo, são necessárias que as cápsulas se desagreguem rapidamente para se permitir uma ação desejada, só assim é possível verificar a atividade terapêutica. Devido à sua propriedade de desintegração, o amido é o mais utilizado. Porém, se observa o crescente uso dos chamados superdesintegrantes. Eles são assim denominados, pois possuem grande poder de desintegração com a utilização de pequenas quantidades (entre 0,5 e 5%); todavia sua eficiência depende do método de fabricação e/ou características físico-químicas da formulação FERRERO *et al.* (1997).

Conservantes

Os parabenos (metilparabeno e propilparabeno) são utilizados pela indústria farmacêutica, alimentícia e de cosméticos desde a década de 1920. Os parabenos são antimicrobiano de largo espectro, hidrossolúveis, insípidos, incolores e inodoros. Com tais características, são largamente empregados na formulação de fármacos. As concentrações de parabenos nos medicamentos são variáveis, porém dificilmente excedem 1% SONI *et al.* (2001).

São parcialmente metabolizados a ácido para-hidroxibenzóico, cuja estrutura química é similar à do ácido acetilsalicílico. Embora sejam incomuns as reações anafiláticas aos parabenos, urticária e angioedema podem ser desencadeados em indivíduos com intolerância aos salicilatos. Os mesmos sintomas podem ocorrer pelo uso de outros conservantes, como o ácido benzóico e seus sais (benzoatos de sódio, potássio e cálcio) SONI MG *et al.* (2001).

Os conservantes à base de sais de enxofre (cálcio, potássio e metabissulfitos de sódio) podem se dizer, que já foram apontados como causadores de urticária crônica e rinite persistente (perene) ASERO (2002).

Corantes

Os corantes podem ser considerados orgânicos ou

inorgânicos, artificiais ou naturais. São exemplos de inorgânicos: dióxido de titânio e óxidos de ferro. Os corantes naturais são derivados de plantas ou animais. Os corantes artificiais são sintetizados em laboratório de acordo com LUCAS *et al.* (2001).

O vermelho carmim é um exemplo de corante natural, é derivado do ácido carmínico, extraído de corpos secos das fêmeas do inseto *Dactylopius coccus* (cochonilha). Asma ocupacional e alergia alimentar já foram desencadeadas pelo carmim, cujo mecanismo fisiopatológico é mediado por IgE segundo CHUNG *et al.* (2001).

Dentre os corantes artificiais encontramos: os corantes azo - amarelo tartrazina, amarelo crepúsculo, Bordeaux S e Ponceau 4R. Em inúmeros medicamentos, cosméticos e alimentos podem ser encontrados o amarelo tartrazina BALBANI *et al.* (2006).

A hipersensibilidade a tartrazina ocorre em 0,6 a 2,9% da população. As manifestações clínicas mais comuns são a: urticária, broncoespasmo e rinite. Apesar da baixa incidência da sensibilidade à tartrazina na população geralmente os fabricantes são obrigados por lei a destacar uma advertência na bula e na embalagem dos medicamentos que contêm o corante BRASIL (2002).

Adoçantes (edulcorantes)

A indústria farmacêutica usa os edulcorantes como excipientes, um dos mais utilizados é a sacarose (açúcar), seus substitutos artificiais (sacarina sódica, ciclamato de sódio e aspartame) e o sorbitol SASAKI *et al.* (2002).

A sacarose pode agir como conservante e antioxidante, tem baixo custo e não deixa gosto residual, além de melhorar a viscosidade dos medicamentos líquidos. Suas desvantagens são: a cristalização durante a estocagem do medicamento - o que pode entupir a tampa do frasco - e a restrição ao uso por pacientes diabéticos SILVA (1994).

Desde a década de 70 nos Estados Unidos não se usa mais o ciclamato por determinação da "Food and Drug Administration", esse edulcorante pode causar fotossensibilização, eczema e dermatites. Possuem um grande potencial carcinogênico em animais de laboratório embora não tenha sido comprovada a relação entre o uso de ciclamato e o aparecimento de câncer em seres humanos HINO *et al.* (2000).

Lactose

A lactose é extraída do leite de vaca por coagulação e filtração da espuma do leite com separação de suas proteínas e tem como função estabilizar as preparações farmacêuticas. Este processo é aparentemente muito eficaz e a presença da lactose em medicamentos não é considerada uma contra-indicação ao seu consumo por pacientes com alergia a proteína do leite de vaca (OLIVEIRA

PG; Storpirtis S 2007), NOWAK-Wegrzyn (2004).

A lactose é um açúcar amplamente utilizado como edulcorante, estabilizante ou para completar o conteúdo final de medicações. Classicamente há relatos de diarreia, flatulência, dor abdominal e mal-estar em pacientes com deficiência de lactase TSURUTA D (2005).

Amido

Com o objetivo de melhorar a compressibilidade e o escoamento do pó a sua formulação foi alterada, uma vez que a amilose é caracterizada como amorfo e a amilopectina a parte cristalina da estrutura. As propriedades desse excipiente foram melhoradas pelos fabricantes por meio de modificações físicas e químicas do produto natural por meio de pré-gelatinizações (total e parcial) e reticulação de acordo com PIFFERI G (2003). Podem ser encontrados no mercado o Starcho 1500 (amido parcialmente pré-gelatinizado - 20%), Lycatabo PGS (completamente pré-gelatinizado) e Pregeflo-CHO (alta porcentagem de amilopectina) (In-Pharma Technologist 2010).

Além do amido, está se buscando novos excipientes para comprimidos em proteínas do milho. As proteínas *zein*, biopolímeros naturais, ingredientes alimentícios já reconhecidos como seguros apresentam perfil potencias como sistema de liberação de princípios ativos (GEORGET, 2008).

Aromatizantes (flavorizantes)

São usados para melhorar o sabor dos medicamentos. Os aromatizantes são colocados na preparação das formulas e não necessitam de especificações dos mesmos nas bulas, normalmente são segredos industriais. Os flavorizantes podem ser naturais (óleos essenciais extraídos de plantas e sabores naturais de frutas) ou artificiais (alcoóis aromáticos, aldeídos, bálsamos, fenóis, terpenos, etc.) BALBANI *et al.* (2006).

Celulomax

Os excipientes Celulomax[®] são a base de celulose microcristalina modificada, desenvolvida tecnologicamente para cápsulas. Não causa nenhum tipo de interação, o que assegura biodisponibilidade e efeito farmacológico. A ausência de lactose na composição dos excipientes Celulomax[®] contribui para pacientes diabéticos ou com problemas fermentativos com formação de gases, desencadeados por carboidratos. São excipientes multiuso, pois são simples, confiáveis e de alta funcionalidade. Possuem validade estendida e apresentam controle microbiológico laudado vindo de fábrica e isso proporciona maior confiabilidade do produto para a Farmácia Magistral AMIDON *et al.* (1995).

Existem vários tipos de excipientes Celulomax[®]: Celulomax E[®], Celumomax SL[®], Celumomax HG[®] e Celumomax LM[®]. No caso de serem escolhidos para o

uso os tipos: Celulomax E[®] ou SL[®] a farmácia pode adotar excipiente em quantidade suficiente contanto que o excipiente seja pelo menos a mesma dose do(s) ativo(s) da formulação; Para o Celulomax HG[®] a proporção deve ser de uma parte de ativo para uma parte do Celulomax HG[®]. Já o Celulomax LM[®] pode ser adotado como excipiente quantidade suficiente para que pelo menos 50% do volume da cápsula seja preenchido pelo mesmo. Manipular somente em cápsulas de tamanho igual ou maior que a cápsula 1 segundo a (ANVISA, 2007).

4. CONCLUSÃO

Com base na revisão literária proposta, pôde ser verificada que segundo Chan e Viçosa, existem inúmeros tipos de excipientes disponíveis no mercado farmacêutico, os mesmos já não podem ser considerados inertes uma vez que são capazes de influenciar a velocidade e/ou a extensão da absorção de um fármaco,

Foram verificados através da literatura consultada que existem tipos diferenciados de excipientes e que estes podem agir de maneira diferente dependendo da proposta de ação do fármaco ou da finalidade terapêutica almejada pelo prescritor, a tecnologia farmacêutica possibilitou a inovação dos excipientes farmacêuticos.

Dessa forma, o mercado magistral que já é bastante amplo, abre uma discussão sobre a variedade dos excipientes e propõe soluções diferenciadas para cada classe farmacológica, no entanto, obviamente, mais estudos sobre o tema devem continuar sendo feitos com o objetivo de viabilizar cada vez mais o acesso às farmácias magistrais a possibilidade de manipular medicamentos mais eficazes e competitivos.

Finalmente, esta revisão destacou a variabilidade dos excipientes que são conceituados como substâncias auxiliares diretamente envolvidas na composição das diversas formulações farmacêuticas. Os excipientes farmacêuticos constituem elementos de elevado destaque na formulação dos medicamentos, uma vez que, exercem efetivo papel na garantia da obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado. Anteriormente considerados inertes, sabendo se que os excipientes não exercem ação terapêutica ou biológica na forma farmacêutica, hoje eles são vistos como capazes de influenciar a velocidade e/ou a extensão da absorção de um fármaco.

REFERÊNCIAS

- [1] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Legislação. Visalegis. Determina o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007

- rdc.htm. Acesso em 28 de julho de 2015.
- [2] ALLEN Jr., L. V.; Popovich, N. G.; Ansel, H. C. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 8th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. Chapter 7, p.204- 226.
- [3] ALLEN Jr L. V., N. G. Popovich, H. C. Ansel, *Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos*, 6 edição, São Paulo: Premier, 2007.
- [4] AMIDON, GL.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, New 453-476.
- [5] ANSEL, Howard C; POPOVICH, Nicholas G; ALLEN, Loyd V. *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos*. 6 ed. Premier, 2000.
- [6] ASERO R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy ClinImmunol* 2002;110:531-2.
- [7] AULTON, Michael E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.p.256-262 e 453-476.
- [8] BALBANI, A.P.S; STELZER, L.B; MONTOVANI, J.C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. São Paulo, v. 72, nº 6, 2006.
- [9] BENETTI, V.M. Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina. 2010. 42 f.
- [10] Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 2010.
- [11] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*, volume 1. Brasília: Anvisa, 2010, 524 p.
- [12] BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 572, 05/04/2002. Disponível em URL: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/>.
- [13] CHAN. L.W, P. W. S. Heng, Drug substance and excipient characterization. In: D.M. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2 edição, Boca Raston: Taylor & Francis Group, 79-107, 2005.
- [14] CHUNG K, Baker Jr. JR, Baldwin JL, Chou A. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy* 2001;56:73- 77.
- [15] FERREIRA, A. O; ADAMI, A.M; *Incompatibilidades químicas na Farmácia Magistral*. Rev.: RACINE. 1999.
- [16] FERREIRA A, O, *Guia prático da farmácia magistral*. 2 edição, Juiz de Fora: Oesp Gráfica S.A, 845 p, 2002
- [17] FERREIRA A.O, *Excipientes e adjuvantes farmacotécnicos*, São Paulo, 2006 [17] LIMA Neto A, *Determinação das características de intumescimento de adjuvantes*. Dissertação de Mestrado, UFRGS, Porto Alegre-RS, 1996.
- [18] GEORGET DMR. A study on maize proteins as a potential new tablet excipient. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 69 (2): 718- 726, 2008.
- [19] HINO H, Kasai S, Hattori N, Kenjo. A case of allergic urticaria caused by erythritol. *J Dermatol* 2000;27:163-5.
- [20] In-Pharma Technologist. Excipients market benefitting from pharma's woes. 07 September 2005. Disponível em: <<http://www.in-pharmatechnologist.com/Materials-Formulation/Excipients-market-benefitting-from-pharmas-woes>> Acesso em: 18 mar. 2010.
- [21] KARSA D. R, R. A. Stephenson, *Excipients and delivery systems for pharmaceutical formulations*. Cambridge: The Royal of Chemistry, 1-34, 1995.
- [22] LIMA Neto A, *Determinação das características de intumescimento de adjuvantes*. Dissertação de Mestrado, UFRGS, Porto Alegre-RS, 1996.
- [23] LIRA L. M, *Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta*, Dissertação de Mestrado UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, 2004.
- [24] LUCAS CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001; 43:195-216.
- [25] NOWAK-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy ClinImmunol*. 2004; 113:558-60.
- [26] SASAKI YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K et al. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutation Res* 2002;519:103-19.
- [27] SILVA SMB, Santos CF. Medicamentos pediátricos e risco de cárie - uma revisão. *RevFacOdont Bauru* 1994;2:15-21.
- [28] SOARES L. A. L, P. R. Petrovick, *Física da Compressão*. Caderno de Farmácia, (15), 65-79, 1999.
- [29] TSURUTA D, Sowa j, Kobayashi H, Ishii M. Fixed food eruption caused by lactose identified after oral administration of four unrelated drugs. *J Am AcadDermatol*. 2005; 52: 370-371.
- [30] OLIVEIRA PG, Storpirtis S. Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. *RevBrasCiêncFarm* 2007; 35 (supl. 1):71.
- [31] PIFFERI G & Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *II Farmaco*, 58 (8): 541-550, 2003.