



ISSN: 2595-1661

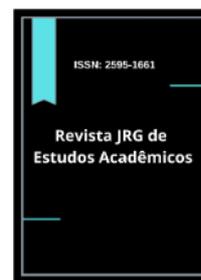
ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Lactose na indústria farmacêutica: propriedades e aplicações

Lactose in the pharmaceutical industry: properties and applications

DOI: 10.55892/jrg.v8i18.2308

ARK: 57118/JRG.v8i18.2308

Recebido: 04/07/2025 | Aceito: 07/07/2025 | Publicado *on-line*: 09/07/2025

Emily Clara Aguiar Welter¹

<https://orcid.org/0009-0005-3600-6513>

<http://lattes.cnpq.br/1991788467097183>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - unioeste, PR, Brasil

E-mail: emilycawelter@gmail.com

Helenir Nélis Ballin²

<https://orcid.org/0009-0007-5809-1581>

<http://lattes.cnpq.br/3513937273395468>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, PR, Brasil

E-mail: helenir_ballin@outlook.com

Francieli Moraes³

<https://orcid.org/0009-0003-0926-2082>

<https://lattes.cnpq.br/2377941263460817>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, PR, Brasil

E-mail: fran.ciele_moraes@hotmail.com

Carlos Eduardo Dias Pinheiro⁴

<https://orcid.org/0009-0002-3134-575X>

<https://lattes.cnpq.br/9741532262897973>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, PR, Brasil

E-mail: iamcedp@gmail.com

Juliana Cheleski Wiggers⁵

<https://orcid.org/0000-0002-5642-1782>

<http://lattes.cnpq.br/8544571955326309>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, PR, Brasil

E-mail: cheleski@gmail.com



Resumo

A lactose, um dissacarídeo composto por galactose e glicose, é o principal carboidrato presente no leite de mamíferos e é biossintetizada pela enzima lactose sintetase. Suas propriedades físico-químicas, incluindo a mutarotação, são influenciadas por fatores como temperatura, pH e tipo de solvente, o que a torna um composto de interesse em diversas aplicações. Na indústria, a lactose desempenha um papel crucial tanto na alimentação quanto na farmacologia. É amplamente utilizada como excipiente em formulações farmacêuticas, especialmente em comprimidos e pós para inalação, devido à sua capacidade de melhorar a estabilidade, solubilidade e características de

¹ Acadêmicos do curso de química bacharelado pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste. Toledo – PR.

² Acadêmicos do curso de química bacharelado pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste. Toledo – PR.

³ Acadêmicos do curso de química bacharelado pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste. Toledo – PR.

⁴ Acadêmicos do curso de química bacharelado pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste. Toledo – PR.

⁵ Química com doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Pesquisadora e professora no Centro de Ciências Exatas da Universidade do Oeste do Paraná - Unioeste. Toledo – PR.

fluxo dos medicamentos. A produção comercial de lactose envolve a cristalização do soro do leite, resultando em α -lactose monoidratada ou β -lactose anidra, cada uma com propriedades específicas. Além disso, a reatividade dos grupos hidroxila da lactose possibilita a síntese de derivados com aplicações terapêuticas e prebióticas, como a lactulose e os β -galactoligossacarídeos (GOS), que têm demonstrado benefícios à saúde intestinal. A segurança do consumo de lactose é bem documentada, embora a intolerância à lactose, resultante da deficiência da enzima lactase, continue a ser uma preocupação significativa para uma parte da população. A estabilidade da lactose monoidratada é fundamental para garantir a integridade dos produtos farmacêuticos, porém seu potencial redutor pode exigir a consideração de alternativas em determinadas formulações ou em casos de galactosemia. O mercado global de lactose farmacêutica está em expansão, impulsionado pelo crescimento da indústria farmacêutica e pelos avanços tecnológicos, consolidando a lactose como um excipiente indispensável em diversas aplicações.

Palavras-chave: Excipientes, Medicamentos, Formas Farmacêuticas

Abstract

Lactose, a disaccharide composed of galactose and glucose, is the primary carbohydrate found in mammalian milk and is biosynthesized by the enzyme lactose synthase. Its physicochemical properties, including mutarotation, are influenced by factors such as temperature, pH, and solvent type, making it a compound of significant interest across various applications. In industry, lactose plays a crucial role in both food and pharmaceutical application. It is extensively utilized as a pharmaceutical excipient, particularly in tablets and inhalation powders, owing to its ability to enhance drug stability, solubility, and flow characteristics. The commercial production of lactose involves whey crystallization, yielding either α -lactose monohydrate or anhydrous β -lactose, each possessing distinct properties suitable for different contexts. Furthermore, the reactivity of lactose's hydroxyl groups facilitates the synthesis of derivatives with therapeutic and prebiotic applications, such as lactulose and β -galactooligosaccharides (GOS), which have demonstrated benefits for intestinal health. While the safety of lactose consumption is well-documented, lactose intolerance, stemming from lactase enzyme deficiency, remains a substantial concern for a segment of the population. The stability of lactose monohydrates is critical for ensuring the integrity of pharmaceutical products; however, its reducing potential may necessitate considering alternative excipients in specific formulations or in cases of galactosemia. The global pharmaceutical lactose market is currently experiencing significant expansion, propelled by the growth of the broader pharmaceutical industry and continuous technological advancements, thereby solidifying lactose's position as an indispensable excipient in innumerable applications.

Keywords: Excipients, Drugs, Pharmaceutical forms

1. Introdução

A lactose, principal carboidrato do leite de mamíferos (Misselwitz et al., 2019), é um dissacarídeo composto por galactose e glicose, unidas por uma ligação β , formando anômeros α e β (Nguyen et al., 2024). Sua biossíntese ocorre nas glândulas mamárias pela enzima lactose sintetase (Dominici et al., 2022), e sua concentração no leite varia inversamente ao teor de proteínas e lipídios (Dominici et al., 2022; Fox, 2011; Shi et al., 2023). As propriedades físico-químicas da lactose, incluindo sua

capacidade de mutarotação, são influenciadas por fatores como temperatura, pH e solvente, afetando sua estabilidade e solubilidade (Dominici et al., 2022; Fox, 2011; Shi et al., 2023).

Com vasta aplicabilidade industrial, a lactose é utilizada em alimentos como veículo para flavorizantes e corantes, e na indústria farmacêutica como excipiente em formulações sólidas, especialmente comprimidos e pós para inalação, além de ser uma fonte de carboidratos em fórmulas infantis (Dominici et al., 2022; Hassan; Abd-Wahhab; El-Aziz, 2022). A produção comercial de lactose ocorre pela cristalização do soro do leite, resultando em α -lactose monoidratada ou β -lactose anidra, dependendo da temperatura (Hassan; Abd-Wahhab; El-Aziz, 2022). A reatividade dos grupos hidroxila da lactose permite a conversão em diversos derivados, como lactulose e β -galactoligossacarídeos (GOS), que possuem aplicações terapêuticas e prebióticas (Hassan; Abd-Wahhab; El-Aziz, 2022; Xiao et al., 2019).

Na indústria farmacêutica, a lactose é um dos excipientes mais empregados em medicamentos sólidos, conferindo estabilidade, solubilidade, não higroscopicidade e tamanho de partícula adequado, o que impacta diretamente características dos fármacos, como tempo de desintegração e resistência mecânica. Sua versatilidade permite a produção em diversas formas (micronizada, anidra, granulada, spray-dried), otimizando a formulação e fabricação (Lactalis Ingredients Pharma, 2024; Nguyen et al., 2024). A lactose é crucial na fabricação de comprimidos, agindo como diluente, aglutinante e flavorizante (Shi et al., 2023). Em inaladores de pós-secos (DPIs), a lactose atua como carreador, melhorando o fluxo, a uniformidade de dose e a dispersão das partículas de fármaco (Hebbink et al., 2022; Yoshikawa et al., 2024). Estudos em Portugal e Brasil evidenciam a ampla utilização da lactose em medicamentos, incluindo antiasmáticos e broncodilatadores (Santo, (2020); Stefani et al., 2009).

A segurança da lactose é respaldada por estudos toxicológicos que a classificam como praticamente não tóxica (OECD, 2002). A principal preocupação reside na intolerância à lactose, que afeta grande parte da população global, devido à deficiência da enzima lactase (Storhaug; Fosse; Fadnes, 2017). Embora de origem animal, a lactose é considerada de baixo risco devido a processos de purificação e pasteurização (IPEC, 2021). A contaminação por príons, por ser um excipiente de origem animal, é avaliada como insignificante por órgãos reguladores europeus (EMA, 2018).

A estabilidade da lactose monoidratada é influenciada por temperatura e umidade, sendo crucial para a integridade dos fármacos (Allan; Grush; Mauer, 2020; Islam; Langrish, 2010). O potencial redutor da lactose pode afetar a estabilidade de certos fármacos, levando à busca por excipientes alternativos, como a hidroxipropilcelulose e o manitol, para pacientes com intolerância ou para formulações que exigem maior estabilidade (Fiorot et al., 2025; Yoshikawa et al., 2024). Casos específicos, como a galactosemia clássica, contraindicam o uso de lactose devido aos riscos de complicações severas (Berry, 2012).

O mercado global de lactose farmacêutica demonstra um crescimento robusto, projetando atingir US\$ 3,1 bilhões até 2031 (Verified Market Research, 2024). Esse avanço é impulsionado pela expansão da indústria farmacêutica em mercados emergentes, aumento da produção de genéricos e avanços tecnológicos na purificação da lactose. O Brasil, um participante significativo, prevê um crescimento contínuo no consumo de lactose de grau farmacêutico (Grand View Research, [S.d.]). Embora existam alternativas, a lactose se mantém como uma solução fundamental e em crescimento para a produção de medicamentos.

2. Metodologia

Este trabalho foi conduzido por meio de uma revisão da literatura para analisar trabalhos científicos relevantes sobre a lactose. A busca inicial foi realizada em bases de dados bibliográficas indexadas por pares, especificamente Scopus, Web of Science e Google Scholar. A palavra-chave principal utilizada para a pesquisa foi "lactose" nos idiomas português e inglês. O período de abrangência da busca foi definido entre os anos de 1995 e 2025, a fim de englobar um espectro temporal que permitisse a análise de dados históricos e tendências recentes.

Após a coleta inicial dos resultados, foram aplicados critérios de restrição adicionais para refinar a seleção dos artigos. Priorizou-se a inclusão de trabalhos que abordassem exclusivamente as seguintes temáticas inter-relacionadas: inovação em aplicações da lactose, toxicidade da lactose, seu uso como excipiente farmacêutico e seu papel na indústria farmacêutica.

As informações mais relevantes extraídas dos trabalhos selecionados serão subsequentemente organizadas e discutidas em seções temáticas nas partes seguintes deste manuscrito, fornecendo uma análise detalhada sobre cada um dos aspectos abordados.

3. Resultados e Discussão

3.1 Estrutura Química e Função da Lactose e seus Derivados

A Lactose, frequentemente referida como o "açúcar do leite", é o principal carboidrato presente no leite de mamíferos (Misselwitz et al., 2019), sendo encontrada em praticamente todos os tipos de leite. A lactose é dissacarídeo redutor, de forma molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$, composto por duas unidades de monossacarídeos: galactose e glicose, de acordo com a Figura 1. Esses monossacarídeos estão unidos por uma ligação glicosídica do tipo $\beta(1\rightarrow4)$, que é uma ligação covalente que permite a formação de dois anômeros distintos: α -Lactose e β -Lactose (Nguyen et al., 2024).



Figura 1. Estrutura Química da Lactose (Chemical Sketch Tool)

A lactose é sintetizada nas glândulas mamárias a partir de duas moléculas de glicose. Uma dessas moléculas de glicose é convertida em uridina difosfato galactose (UDP-D-galactose), aonde é transportada ao complexo de Golgi, na qual se encontra com a segunda molécula de glicose. Assim, a enzima lactose sintetase, catalisa a reação de condensação entre a UDP-D-galactose e a D-glicose, promovendo a formação da ligação $\beta(1\rightarrow4)$ glicosídica. Após a sua síntese, a lactose é excretada no leite, e pode apresentar uma concentração que varia dependendo da espécie de mamífero. (Dominici et al., 2022)

As propriedades físico-químicas da lactose são semelhantes às de outros açúcares redutores, uma vez que a molécula apresenta um grupo aldeído livre. A lactose pode existir parcialmente em sua forma de cadeia aberta, contendo um grupo funcional aldeído capaz de participar na formação de um hemiacetal, que resulta em uma estrutura cíclica. A formação do hemiacetal introduz um centro quiral no carbono anomérico (C1) da glicose, que permite a existência de ambos os anômeros α e β -lactose. Alternativamente, a molécula pode retornar à forma de cadeia aberta e promover a interconversão entre os dois anômeros por meio de um processo denominado mutarotação (Fox, 2011).

Os diferentes estados de mutarotação da lactose são influenciados pelas condições sob as quais ocorre a cristalização, entregando forma anomérica e seus respectivos polimorfos. A distinção estrutural entre α -lactose e β -lactose ocorre através da orientação do grupo hidroxila e do hidrogênio no carbono anomérico da glicose (C1), o que afeta diretamente sua estabilidade, solubilidade e comportamento em diferentes meios. Além disso, a velocidade da mutarotação, ou seja, da conversão entre os anômeros α e β , é moldada por fatores como tipo de solvente, concentração, pH e temperatura. Em meio aquoso ambos os anômeros coexistem e são capazes de se interconverter espontaneamente a temperatura ambiente (Dominici et al., 2022; Shi et al., 2023).

3.2 Utilização da lactose em processos industriais

A lactose possui uma diversidade muito grande de aplicações industriais, sendo empregada tanto na indústria alimentícia quanto na farmacêutica. No setor de alimentos, atua como um veículo para flavorizantes e corantes, enquanto na indústria farmacêutica é utilizada principalmente como excipiente em formulações sólidas, especialmente na produção de medicamentos em pó ou comprimidos (Dominici et al., 2022; Hassan; Abd-Wahhab; El-Aziz, 2022). Sua incorporação em fórmulas infantis também é comum, como fonte de carboidratos devido ao seu perfil nutricional semelhante ao leite materno.

A produção de lactose comercial é realizada em grande parte pela cristalização do soro do leite, processo que ocorre em temperaturas moderadas, geralmente inferiores a 93,5 °C, o que resulta na formação da α -lactose monoidratada. Em contrapartida, a β -lactose anidra é obtida em condições de cristalização a temperaturas mais elevadas (Hassan; Abd-Wahhab; El-Aziz, 2022).

Devido à alta reatividade dos grupos hidroxila (-OH) presentes em sua estrutura, a lactose pode ser convertida em uma variedade de compostos derivados por meio de diferentes reações químicas, tais como hidrólise, transfrutossilacção, transglicosilacção, transgalactosilacção, isomerizacção e epimerizacção (Xiao et al., 2019). Entre os derivados mais comuns da lactose estão a lactulose, os β -galactoligossacarídeos (GOS), a lactosucrose, o ácido lactobiónico, a tagatose e a epilactose. Tais compostos são raramente encontrados em fontes naturais, e são obtidos principalmente por meio de síntese enzimática ou química. Os derivados da lactose possuem diversas aplicações, a lactulose, por exemplo, é amplamente utilizada na indústria farmacêutica como agente terapêutico para o tratamento de constipação intestinal, a epilactose, por sua vez, tem demonstrado potencial na promoção da absorção de cálcio, e, assim como a lactosucrose, apresenta propriedades prebióticas relevantes (Hassan; Abd-Wahhab; El-Aziz, 2022; Xiao et al., 2019).

3.3 Aplicação da lactose em formulações farmacêuticas

Atualmente, a lactose é um dos excipientes mais comumente utilizados na indústria farmacêutica. Apesar de seu destaque na formulação de medicamentos sólidos, como cápsulas, e, principalmente comprimidos, presente em cerca de 60 a 70% das formulações orais sólidas registradas, a substância possui uma grande versatilidade em relação a sua forma farmacêutica, podendo ser utilizada com o mesmo objetivo em formulações de pós-secos para inalação, e, em alguns casos, nas formas líquidas e efervescentes (Hebbink et al., 2022; Santo, 2020).

A α -lactose mono hidratada (α LMH), possui um impacto bastante significativo na formulação de medicamentos administrados via oral, devido a propriedades como estabilidade e bioavaliabilidade (Nguyen et al., 2024).

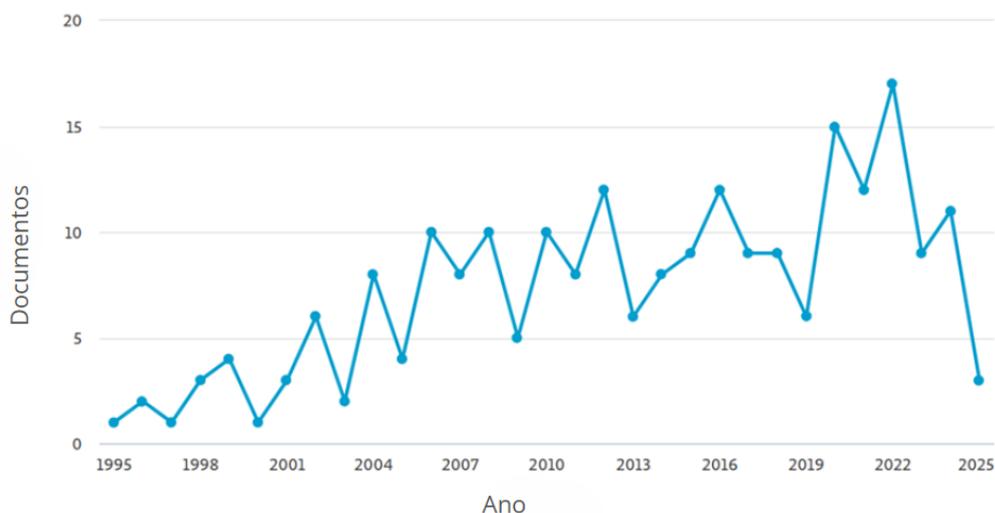
A lactose possui propriedades físico-químicas que garantem características importantes tratando-se da formulação de fármacos, como a limitação de interações negativas com o princípio ativo ou impurezas, sua estabilidade, sua solubilidade em água, o fato de não ser higroscópica e o tamanho reduzido de suas partículas. Propriedades como essas são extremamente valorizadas, pois afetam diretamente as características dos próprios fármacos, por exemplo, modulando de forma eficaz o seu tempo de desintegração, sua resistência mecânica, sua compactação e compressão e as capacidades de fluxo dos medicamentos. Além disso, a versatilidade da lactose confere a ela qualidades desejáveis tratando-se de excipientes farmacêuticos, já que pode ser originada através de diversos processos de fabricação, resultando em uma grande variedade de formas do excipiente: lactose micronizada e peneirada, anidra, granulada e *spray-dried*. Essas diferentes formas permitem que seu uso seja o mais adequado tanto para a formulação quanto para o tipo de fabricação desejados (Lactalis Ingredients Pharma, 2024).

A lactose possui um grande impacto na fabricação de comprimidos, incluindo os de compressão direta, de granulação úmida e granulação seca. É geralmente utilizada para conferir peso ou volume aos comprimidos, como um aglutinante responsável por fornecer adesão e até mesmo como um agente flavorizante, que pode atuar aprimorando o sabor dos medicamentos que a utilizam como excipiente (Shi et al., 2023). Além disso, afeta as características do próprio fármaco conferindo as propriedades adequadas para cada composição (Lactalis Ingredients Pharma, 2024).

Já no caso de formulações de pós-secos para inalação, Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) com uma baixa dosagem, geralmente têm sua formulação associada a partículas de α LMH (Nguyen et al., 2024).

Os inaladores de pós-secos existem há muito tempo e contêm formulações baseadas em carreadores, para facilitar a aerosolização. Em artigo publicado por Bell; Hartley; Cox, (1971), a lactose foi mencionada como carreador, utilizando uma versão mais grossa de granulometria, que melhoraria o fluxo dos pós mais finos dos fármacos – que geralmente tendem a ter um escoamento deficiente. Desde então, assuntos relacionados ao excipiente têm sido debatidos de forma crescente. Do ano de 1995 a 2025, mais de 224 artigos científicos foram publicados contendo os termos “lactose”, “excipiente” e “inalação de pó-seco”, no título, resumo ou palavras-chave, de acordo com pesquisa na base de dados Scopus (Hebbink et al., 2022).

Figura 2. Análise de resultados de pesquisa da base de dados Scopus, utilizando as palavras-chave “lactose”, “excipiente” e “inalação de pó-seco”, no período de 1995 a 2025.



Fonte: (Imagem adaptada do “Scopus - Analyze search results”, [S.d.]

A partir do ano de 1995, houve um aumento significativo nas publicações relacionadas aos DPIs (*Dry powder inhaler*), dispositivos médicos contendo o fármaco na forma de pó seco, administrado através da inalação. Já no início dos anos 2000, foi lançado o *Advair/Seretide Diskus* pela empresa GSK. Esse foi o dispositivo DPI baseado em carreador mais bem sucedido comercialmente, e, fazia o uso da lactose mono hidratada como excipiente carreador. A maioria dos estudos sobre o papel do carreador é pautado na lactose, visto que este trata-se de um dos poucos excipientes aprovados pelo FDA (*Food And Drug Administration*) para terapias inalatórias, possuindo um histórico longo e seguro no desenvolvimento deste tipo de aparelho (Hebbink et al., 2022). O uso desse excipiente, assim como no caso dos comprimidos, confere características importantes para o medicamento, como a melhora do fluxo, uniformidade de dose e uma melhor dispersão e aerosolização das partículas de fármaco micronizadas (Nguyen et al., 2024).

Em trabalho realizado por SANTO (2020), no Instituto Universitário Egas Moniz, foi avaliada a presença da lactose como excipiente em 553 diferentes medicamentos de uso humano, sendo estes de diversas classes farmacoterapêuticas e em variadas formas farmacêuticas, com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. Dos 553 medicamentos estudados, a lactose foi identificada como excipiente em 127 deles, sendo a lactose mono hidratada apontada como predominante. De acordo com os resultados da autora, a presença de lactose na composição de fármacos dos grupos antiasmáticos e broncodilatadores, na forma farmacêutica de pó seco para inalação, foi bastante significativa.

Além deste, outro estudo realizado por Stefani et al., (2009), publicado na Revista Brasileira de Alergia e Imunoptologia, com o mesmo propósito de avaliar a incidência da utilização da lactose como excipiente na formulação de medicamentos, neste caso, utilizados em prescrições pediátricas no Brasil, foram estudados 42 medicamentos em 181 diferentes apresentações, das quais 28% manifestaram a presença do dissacarídeo. Estudos dessa natureza evidenciam a ampla utilização da lactose como excipiente farmacêutico para medicamentos de uso humano com variadas aplicações.

3.4 Segurança relacionada a utilização da lactose

Segundo Napke (2004) os excipientes farmacêuticos podem ser responsáveis por várias reações adversas que podem ocorrer durante a administração de um fármaco, esta condição associada a estas espécies é chamada de RAM (Reações Adversas a Medicamentos) (Da Silva et al., 2008).

Diante do potencial a reações adversas apresentado pelos excipientes surge a necessidade de busca por excipientes farmacêuticos com baixo risco. Neste contexto é possível destacar a lactose, que apesar de sua origem ser animal, (excipientes provenientes desta forma são geralmente considerados de alto risco, ou seja, sua comercialização tem particularidades como regulamentação específicas por parte do órgão regulador do país) ela apresenta uma base de estudos consolidadas para garantir a sua segurança e ainda obter o título de excipiente de baixo risco como apresentado no relatório da IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council), uma organização global que representa os interesses da indústria de excipientes farmacêuticos, a pureza da lactose utilizada como excipiente é de 98 a 102 p/p %. Além disso, passa por processos de exigências legais como a pasteurização, procedimento no qual a amostra é submetida a altas temperaturas durante a cristalização para um controle maior da sua carga biológica, esta etapa é eficaz também no controle do patógeno que causa a febre aftosa (IPEC, 2021).

Considerando a proveniência animal da lactose, sua utilização em produtos farmacêuticos exige uma atenção especial voltada a contaminação relacionada a agentes infecciosos, que possam estar presentes na cadeia produtiva. Dentre estes, destacam-se os príons, que são proteínas anormais que são associadas a doenças neurodegenerativas transmissíveis, a doença causa preocupações por se tratar de uma zoonose, ou seja, ser uma doença que pode ser transmitida de animais para humanos (Laurindo; Barros Filho, 2017).

Em testes realizados por órgãos competentes da união europeia e em avaliações científicas concluiu-se que os níveis de Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) popularmente conhecida como a “doença da vaca louca” e os níveis de Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) são insignificantes (EMA, 2018).

3.5 Estabilidade da lactose e os seus compostos derivados

Pesquisas termoanalíticas minuciosas com calorimetria diferencial de varredura (DSC) e termogravimetria (TGA) revelaram que a lactose monoidratada, a mais comumente empregada em formulações sólidas, sofre uma desidratação considerável quando exposta a temperaturas superiores a 40°C, perdendo água cristalina entre 120-150°C. Este fenômeno foi mensurado por Islam et al. (2010), que constataram uma diminuição de massa de 4,5-5,0%, relacionada à liberação da molécula de água durante a hidratação (Islam; Langrish, 2010).

Segundo estudos realizados por Allan, et al. a estabilidade da lactose está associada à sua umidade relativa (UR), dessa maneira para garantir a estabilidade dos fármacos produzidos a partir destes polimorfos cristalinos deve se manter um controle rigoroso sobre os processos de cristalização secagem e armazenamento destas espécies (Allan; Grush; Mauer, 2020).

Devido à dificuldade de obtenção da beta-lactose em sua forma pura, os estudos de estabilidade são conduzidos a partir da espécie alfa-lactose monoidratada. Um fator que possui consideração especial quando se trata da estabilidade de excipientes farmacêuticos é a influência da água nas formas farmacêuticas. A água pode estar presente nestas formas de maneiras distintas, onde se destacam duas principais: fortemente ligada, quando a água está mantida na estrutura cristalina, e

quando a água está sendo adsorvida a um excipiente por ligações de hidrogênio, neste contexto são considerados efeitos fracos (Parker, 2015).

Apesar da escassez de estudos relacionados a lactose, em seu estudo utilizando técnicas analíticas térmicas, Cha; Ranweiler; Lane, (2001) sugere que a estabilidade química da lactose pode ser definida como os pontos que estão abaixo do seu ponto de ebulição, o autor também alerta sobre o potencial redutor da lactose, essa característica contribui para que a molécula esteja mais suscetível a sofrer reações paralelas resultando na perda ou diminuição da estabilidade do fármaco produzido (Alzoubi et al., 2021).

3.6 Toxicidade

A lactose, amplamente utilizada como excipiente em formas farmacêuticas sólidas, apresenta um perfil toxicológico bem caracterizado na literatura científica. Estudos toxicológicos convencionais demonstram que a DL50 aguda em ratos excede 10g/kg de peso corporal, classificando-a como substância praticamente não tóxica segundo os critérios da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 2002).

A principal preocupação toxicológica relaciona-se à intolerância à lactose, condição que afeta aproximadamente 68% da população global adulta, segundo estudos dirigidos por (Storhaug et al., 2017). O mecanismo fisiopatológico envolve a deficiência da enzima lactase, resultando em fermentação bacteriana da lactose não digerida no colon (Storhaug; Fosse; Fadnes, 2017).

Em estudo publicado por Yoshikawa et al., (2024), a hidroxipropilcelulose surge como uma opção de substituinte para a lactose, na preparação de grânulos de amido, um importante excipiente utilizado principalmente na formulação de medicamentos para pacientes com intolerância à lactose. No artigo em questão, amostras de hidroxipropilcelulose com peso molecular de 30,000 (HPC-30) e 80,000 (HPC-80) foram utilizadas como ligantes no preparo dos grânulos, e, tiveram suas propriedades físicas avaliadas para verificar sua estabilidade e tempo de armazenamento. Os resultados mostraram que o uso do polímero foi eficaz, principalmente o HPC-80, que apresentou capacidade para produzir o excipiente com uma alta qualidade, sendo inclusive, superior aos grânulos de amido convencionais de HPC-base. Apesar dos resultados satisfatórios, algumas limitações relacionadas ao experimento foram apresentadas, como o grande consumo de tempo, atividades de trabalho intensas e grandes riscos de erros ou variabilidade – o que poderia afetar a eficácia e segurança do produto. Portanto, a preparação de grânulos de amido utilizando hidroxipropilcelulose como agente ligante tem potencial para ser utilizado, mas ainda requer que sejam feitas considerações cautelosas para otimizar e tornar o processo mais seguro antes de ser aplicado.

Outro estudo interessante relacionado ao tema, publicado por Fiorot et al., (2025) que propõe o uso de manitol como um possível substituinte da lactose monohidratada, com a mesma função, na formulação do Entecavir, um inibidor do vírus da hepatite B comumente prescrito para o tratamento de infecções crônicas causadas pelo vírus. No estudo em questão, foram realizadas análises térmicas através de TGA (Thermogravimetric analysis) e DGA (Dissolved gas analysis), utilizados para indicar as interações químicas entre o Entecavir e os outros possíveis excipientes testados. Através destas análises, os resultados obtidos foram analisados e não apresentaram nenhuma interação química entre o Entecavir e a celulose microcristalina, celulose, crospovidona, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, polietilenoglicol e povidona. Além disso, o teste de HPLC (High

Performance Liquid Chromatography) confirmou a compatibilidade do Entecavir com estes excipientes. Ademais, as análises realizadas através do TGA, DGA e HPLC, evidenciaram uma incompatibilidade entre o Entecavir e a lactose monohidratada. A utilização da lactose como excipiente – mesmo sendo especificada e atestada pelo fabricante – pode acabar causando consequências como a degradação acelerada do Entecavir por exposição à luz, aquecimento ou embalagens inadequadas. Portanto, é indicada pelos autores, a substituição da lactose para esse tipo de medicamento. A sugestão dos autores para formulações sólidas, é a substituição da lactose pelo manitol, um diluente solúvel frequentemente utilizado na indústria, que demonstrou compatibilidade com o fármaco estudado nas análises via HPLC. O manitol vem sendo utilizado para essa substituição da lactose, apresentando propriedades mais adequadas – como maior estabilidade – em formulações contendo o Entecavir, por exemplo.

Os riscos relacionados à lactose ficam mais sérios em alguns grupos específicos. Por exemplo, quem tem galactosemia clássica, um problema em que a pessoa não consegue produzir a enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT), corre um perigo maior de ter complicações em todo o corpo quando ingere até mesmo pequenas quantidades de lactose. Estudos confiáveis mostram que essas pessoas têm até 15 vezes mais chances de desenvolver problemas no fígado. Além disso, o acúmulo de galactitol no cristalino (parte do olho) foi ligado ao surgimento de catarata em quase um terço dos casos em que não houve tratamento, reforçando que essa contraindicação é fundamental para quem tem essa condição (Berry, 2012).

3.7 Perspectivas do crescimento da Lactose na Indústria

O futuro da lactose como excipiente depende da capacidade da indústria de inovar e se adaptar aos desafios técnicos e clínicos. O uso da lactose em sistemas coprocessados e em tecnologias de liberação controlada vem crescendo, reforçando sua importância. No entanto, é fundamental estar atento às limitações relacionadas à tolerância e à variabilidade dessa substância.

O mercado financeiro em torno da lactose é algo muito importante a ser visto, tem-se uma avaliação de US\$ 1,96 bilhões em 2023 no mercado global de lactose farmacêutica e projeta-se que atinja US\$ 3,1 bilhões até 2031, onde a taxa de crescimento anual comporta (CAGR) seja de 5,5% entre 2024 e 2031 (VERIFIED MARKET RESEARCH). Este crescimento tem diversos fatores para que seja impulsionado: A expansão da indústria farmacêutica, principalmente em mercados emergentes (na região da Ásia por exemplo); Aumento da produção de medicamentos genéricos onde constantemente utiliza-se da lactose como excipiente para reduzir os custos de produção; Avanços tecnológicos na purificação e processamento da lactose, assim resultando em produtos com um aumento na qualidade (Verified Market Research, 2024).

O Brasil, desempenha um papel significativo no mercado de excipientes farmacêuticos, incluindo a lactose. No ano de 2022, o Brasil gerou uma receita de US\$95,7 milhões e projeta-se que alcance US\$ 147,8 milhões até 2030 em lactose de grau farmacêutico, onde sua taxa de crescimento anual composta (CAGR) seja de 5,6% entre 2023 e 2030 (Grand View Research, [S.d.]). O tipo de lactose mais consumida em 2022, foi a lactose monohidratada cristalina, já a lactose spray-dried apresentou um maior crescimento na produção de medicamentos em pó na indústria farmacêutica brasileira.

Os principais fornecedores da lactose farmacêutica são as empresas DFE Oharma, Kerry Group, Merck KGaA, BASF SE, Armor Pharma. Estas são as principais empresas que vendem lactose em grau farmacêutico.

Na tabela 1 é possível verificar os preços médios praticados para a venda da lactose no mercado brasileiro para o ano de 2025.

Tabela 1. Preços de lactose no mercado brasileiro.

Lactose	Pureza	Custo médio relativo 1Kg (R\$)
D-Lactose monohydrate	≥99% (HPLC), BioUltra	30.040,00
β-Lactose	≤30% α-anomer basis, ≥99% total lactose basis)	5.849,00
α-Lactose monohydrate	≥99% total lactose basis (GC)	622,00

Fonte: Os autores, (2025).

O mercado da lactose como excipiente farmacêutico é uma trajetória que tem uma perspectiva de crescimento estável, pois cada vez mais esta impulsionada por uma demanda crescente pela expansão de indústrias farmacêuticas em mercados emergentes, pelo aumento de medicamentos e inovações tecnológicas. Ainda que se tenha alternativas para a substituição da lactose como excipiente, ela ainda se mantém como uma solução para a produção de medicamentos.

4. Conclusão

Em consonância com uma revisão sistemática da literatura, este estudo aborda a relevância multifacetada da lactose, desde seus atributos estruturais e bioquímicos até sua funcionalidade e projeções mercadológicas no cenário farmacêutico global. No âmbito industrial, a lactose se estabelece como um excipiente de eleição em formulações farmacêuticas sólidas, abrangendo desde comprimidos de compressão direta a sistemas de pó para inalação. Sua notável versatilidade, conferida pelas múltiplas formas de apresentação – micronizada, anidra, spray-dried – é fundamental na modulação de características críticas das formulações farmacêuticas, como solubilidade, estabilidade e otimização do fluxo, com repercussões diretas na biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Adicionalmente, a capacidade de derivatização da lactose em compostos bioativos, aponta para um fértil campo de inovação com potenciais aplicações terapêuticas e prebióticas.

A segurança da lactose, amplamente corroborada por diversos estudos toxicológicos, a classificam como substância de baixa toxicidade, é um pilar de sua vasta aplicação na indústria. As considerações de segurança se concentram primariamente na prevalência global da intolerância à lactose por parte da população mundial e sua origem animal. Os processos de purificação e pasteurização mitigam eficazmente os riscos de contaminação por agentes biológicos, incluindo príons, conforme diretrizes de agências reguladoras internacionais.

Entretanto, a gestão da estabilidade da lactose monoidratada, particularmente sensível a variações de temperatura e umidade, é um desafio crítico para a preservação da integridade do princípio ativo. O caráter redutor da lactose, capaz de interagir com fármacos sensíveis, tem impulsionado a pesquisa e o desenvolvimento de excipientes alternativos, como a hidroxipropilcelulose e o manitol, visando otimizar a compatibilidade de formulações e atender às necessidades de populações específicas.

O panorama mercadológico da lactose farmacêutica é de expansão vigorosa, reflexo da crescente demanda da indústria farmacêutica em mercados emergentes, da proliferação de medicamentos genéricos e dos avanços contínuos nas tecnologias de purificação. O Brasil, em particular, demonstra um papel estratégico nesse crescimento. Conclui-se que, apesar da busca por excipientes inovadores, a lactose preserva seu papel como uma solução fundamental para a indústria farmacêutica, impulsionando a pesquisa e o desenvolvimento de formulações medicamentosas de alta qualidade.

5. Referências

ALLAN, Matthew C.; GRUSH, Erica; MAUER, Lisa J. RH-temperature stability diagram of α - and β -anhydrous and monohydrate lactose crystalline forms. **Food Research International**, v. 127, 1 jan. 2020.

ALZOUBI, Thamer *et al.* Stability of α -lactose monohydrate: The discovery of dehydration triggered solid-state epimerization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 604, 15 jul. 2021.

BELL, J. H.; HARTLEY, P. S.; COX, J. S. G. Dry Powder Aerosols I: A New Powder Inhalation Device. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 10, p. 1559–1564, 1 out. 1971.

BERRY, Gerard T. Galactosemia: When is it a newborn screening emergency? **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 106, n. 1, p. 7–11, maio 2012.

CHA, Jessica; RANWEILER, Joseph S.; LANE, Philip A. Stability Studies. **Separation Science and Technology**, v. 3, n. C, p. 445–483, 1 jan. 2001.

DA SILVA, Antonio Vinicios Alves *et al.* Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 397–405, jul. 2008.

DOMINICI, Simona *et al.* **Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance.** **FoodsMDPI**, , 1 maio 2022.

EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Information for the package leaflet regarding lactose used as an excipient in medicinal products for human use. p. 1–24, 19 nov. 2018.

FIOROT, Ariadne Botto *et al.* Entecavir: stability and drug-excipient compatibility. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, 2025.

FOX, P. F. LACTOSE AND OLIGOSACCHARIDES | Lactose: Chemistry, Properties. **Encyclopedia of Dairy Sciences: Second Edition**, p. 173–181, 1 jan. 2011.

GRAND VIEW RESEARCH. **Brazil Pharmaceutical Grade Lactose Market Size & Outlook, 2030.** Disponível em:

<<https://www.grandviewresearch.com/horizon/outlook/pharmaceutical-grade-lactose-market/brazil/reports>>. Acesso em: 3 jul. 2025.

HASSAN, Laila K.; ABD-WAHAB, Khaled G.; EL-AZIZ, Mahmoud Abd. Lactose Derivatives: Properties, Preparation and Their Applications in Food and Pharmaceutical Industries. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 65, n. 6, p. 339–356, 1 jun. 2022.

HEBBINK, Gerald A. *et al.* **Recent developments in lactose blend formulations for carrier-based dry powder inhalation. Advanced Drug Delivery Reviews** Elsevier B.V., , 1 out. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X22004173>>. Acesso em: 23 abr. 2025

IPEC FEDERATION. IPEC Position Paper - Pharmaceutical Lactose used in oral preparations is a low-risk excipient. p. 1–4, 1 mar. 2021.

ISLAM, M. I. U.; LANGRISH, T. A. G. An investigation into lactose crystallization under high temperature conditions during spray drying. **Food Research International**, v. 43, n. 1, p. 46–56, 1 jan. 2010.

LACTALIS INGREDIENTS PHARMA. **The benefits of lactose as an excipient.** Disponível em: <<https://pharma.lactalisingredients.com/2024/07/24/the-benefits-of-lactose-as-an-excipient/>>. Acesso em: 23 abr. 2025.

LAURINDO, Ellen Elizabeth; BARROS FILHO, Ivan Roque de. Encefalopatia espongiforme bovina atípica: uma revisão. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 84, n. 0, 2017.

MISSELWITZ, Benjamin *et al.* **Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management.** *Gut* BMJ Publishing Group, , 2019.

NGUYEN, Thai T. H. *et al.* Structure, morphology and surface properties of α -lactose monohydrate in relation to its powder properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 1 jan. 2024.

OECD. est No. 420: Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure. *In: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Paris: OECD Publishing, 2002.

PARKER, Stewart F. The distribution of isotopomers in crystals. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 140, p. 462–464, 5 abr. 2015.

SANTO, Maria Henriques do Espírito. **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS EXCIPIENTES PRESENTES EM MEDICAMENTOS E ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: ANÁLISE DOS RCM.** 2020. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uac=t&ved=2ahUKEwjLhYGzpfGMAxXwlrkGHSXdMsEQFnoECCoQAQ&url=https%3A>

%2F%2Fcomum.rcaap.pt%2Fbitstream%2F10400.26%2F35103%2F1%2FSanto_Maria_Henriques_do_Esp%25C3%25ADrito.pdf&usg=AOvVaw0h2f_tNcJW-hv9sH4NnX5P&opi=89978449>. Acesso em: 23 abr. 2025.

Scopus - Analyze search results | Signed in. Disponível em:

<<https://www.scopus.com/term/analyzer.uri?sort=plf-f&src=s&sid=623a47784be5546ee59ccd70163547fe&sot=a&sdt=a&sl=72&s=TITLE-ABS-KEY%28lactose%2c+AND+excipient%2c+AND+dry+AND+powder+AND+inhalation%29&origin=resultlist&count=10&analyzeResults=Analyze+results>>. Acesso em: 23 abr. 2025.

SHI, Chuting *et al.* Lactose in tablets: Functionality, critical material attributes, applications, modifications and co-processed excipients. **Drug Discovery Today**, v. 28, n. 9, p. 103696, 1 set. 2023.

STEFANI, Germana P. *et al.* Presença de corantes e lactose em medicamentos: avaliação de 181 produtos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 1, p. 18–26, 2009.

STORHAUG, Christian Løvdal; FOSSE, Svein Kjetil; FADNES, Lars T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 10, p. 738–746, 1 out. 2017.

VERIFIED MARKET RESEARCH. **Global Pharmaceutical Lactose Market Size By Type, By Application, By Geographic Scope And Forecast.** [S.l.: S.n.].

XIAO, Yaqin *et al.* An overview on biological production of functional lactose derivatives. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 103, n. 9, p. 3683–3691, 1 maio 2019.

YOSHIKAWA, Tomohiro *et al.* Evaluation of starch granules based on hydroxypropylcellulose as a substitute for excipient lactose. **Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1–6, 1 dez. 2024.