



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INOVAÇÃO FARMACOTÉCNICA NA PRODUÇÃO DE REPOSITOR
DE CÁLCIO A PARTIR DE CARBONATO DE CÁLCIO PRECIPITADO
ASSOCIADO À VITAMINA D₃**

FRANCISCO ALVES SOUZA LUCENA

RECIFE - PE

2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INOVAÇÃO FARMACOTÉCNICA NA PRODUÇÃO DE REPOSITOR
DE CÁLCIO A PARTIR DE CARBONATO DE CÁLCIO PRECIPITADO
ASSOCIADO À VITAMINA D₃**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas na área de concentração: Produção e Controle de Medicamentos.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Cristina Lima Leite

RECIFE - PE

2012

Catálogo na Publicação
Bibliotecária: Gláucia Cândida da Silva, CRB4-1662

L935i Lucena, Francisco Alves Souza.
Inovação farmacotécnica na produção de repositores de cálcio a partir de carbonato de cálcio precipitado associado à vitamina D₃ / Francisco Alves Souza Lucena. – Recife: O autor, 2012.
56 folhas: il. ; 30 cm.

Orientador: Ana Cristina Lima Leite.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2012.
Inclui bibliografia.

1. Osteoporose. 2. Carbonato de Cálcio. 3. Química Farmacêutica. I. Leite, Ana Cristina Lima (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-241)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Recife, 28 de setembro de 2012.

Defesa de Dissertação de Mestrado de **Francisco Alves Souza Lucena** defendido e **APROVADO**, por decisão unânime, em 28 de setembro de 2012 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E PRIMEIRA EXAMINADORA INTERNA: Prof.^a Dr.^a Ana Cristina Lima Leite
(Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

SEGUNDA EXAMINADORA INTERNA: Prof.^a Dr.^a Beate Saegesser Santos
(Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor
(Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO



**INOVAÇÃO FARMACOTÉCNICA NA PRODUÇÃO DE REPOSITOR
DE CÁLCIO A PARTIR DE CARBONATO DE CÁLCIO PRECIPITADO
ASSOCIADO À VITAMINA D₃**

Banca Examinadora

Examinadores Internos:

Prof^ª. Dr^ª. Ana Cristina Lima Leite
(UFPE – Departamento de Ciências Farmacêuticas)

Prof^ª. Dr^ª. Beate Saegesser Santos
(UFPE – Departamento de Ciências Farmacêuticas)

Examinador Externo:

Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor
(UFPE – Departamento de Ciências Farmacêuticas)

Suplente Interno:

Prof^ª. Dr^ª. Miracy Muniz de Albuquerque
(UFPE – Departamento de Ciências Farmacêuticas)

Suplente Externo:

Prof^ª. Dr^ª. Mônica Felts de La Roca Soares
(UFPE – Departamento de Ciências Farmacêuticas)

RECIFE – PE

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Silvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof^a. Dr^a. Vânia Pinheiro Ramos

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Dalci José Brondani

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof^a. Dr^a. Nereide Stela Santos Magalhães

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Lima Leite

Dedico esta dissertação a meus pais, *Edson* e *Maria Suzete*, a meus irmãos *Marluce*, *Thereza Cristina*, *Abdon*, *Antônio Edson* e *Edson*, a minha esposa *Joyce* e as minhas filhas *Rafaela* e *Maria Eduarda*, que em diferentes etapas da minha vida e de diferentes maneiras sempre me estenderam a mão com o mesmo objetivo, acalmar a minha mente e meu espírito.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, por ter me acompanhado por toda minha vida e me carregado em momentos difíceis.

Aos meus pais, *Edson* e *Maria Suzete*, por todo amor incondicional e apoio na minha formação humana.

Ao meu irmão, *Antônio Edson*, pelo incentivo, empolgação e influência nas minhas escolhas.

À minha esposa, *Joyce N. Lucena*, pelo incentivo, carinho, amor, paciência e dedicação durante nossos onze anos de convivência. Te amo!

Á minha *Rafa*, alegria da minha vida, por existir e iluminar a minha existência.

À Professora e Orientadora, *Ana Cristina Lima Leite*, pela motivação e ajuda nos momentos mais difíceis dessa jornada.

Aos Professores, *Pedro Rolim* e *Larissa Rolim*, pelo acolhimento e acesso ao Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM).

Ao nobre colega, *Danilo Fontes*, por ceder seu tempo e conhecimento em benefício do meu despretenso projeto acadêmico.

Aos *demais colegas do LTM*, sempre prestativos e empenhados a ajudar.

Ao *Programa e professores da Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas* da Universidade Federal de Pernambuco (PPGCF - UFPE), pela contribuição na minha formação acadêmica, profissional e principalmente, pela compreensão em tempos difíceis.

Ao *IMEC - Indústria de Medicamentos de Custódia Ltda*, pelo apoio financeiro concedido para realização deste trabalho.

Aos nobres amigos, *Djalma Bezerra* e *Sergio Freitas*, por toda confiança e acolhimento.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito obrigado a todos!

“O insucesso é apenas uma
oportunidade para recomeçar de
novo com mais inteligência”

Henry Ford

SUMÁRIO

-	Lista de Abreviatura	
-	Siglas e Símbolos	
-	Lista de Figuras	
-	Lista de Gráficos	
-	Lista de Tabelas	
-	Resumo	
-	Abstract	
1.	Introdução	01
2.	Objetivos	07
2.1.	Objetivo Geral	08
2.2.	Objetivos Específicos	08
3.	Capítulo I - A eficácia do cálcio e da vitamina D na prevenção de fraturas ósseas	09
4.	Capítulo II - Padronização dos excipientes e planejamento fatorial dos adjuvantes críticos à desintegração do CALCIMEC D₃[®]	19
5.	Capítulo III - Estudo comparativo das características físicas entre o granulado de carbonato de cálcio precipitado e granulado de pó de conchas de ostras desenvolvido para compressão direta (CD)	28
6.	Capítulo IV - Visão produtiva do CALCIMEC D₃[®] e ensaios físico-químicos e microbiológicos de controle de qualidade	37
7.	Conclusão	46
8.	Perspectivas	48
9.	Referências Bibliográficas	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CaCO ₃	Carbonato de Cálcio
CD	Compressão Direta
DMO	Densitometria Mineral Óssea
DP	Desvio Padrão
GCCP	Granulado de Carbonato de Cálcio Precipitado
GPCO	Granulado de Pó de Conchas de Ostras
IC	Intervalo de Confiança
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IMC	Índice de massa corporal
IMEC	Indústria de Medicamentos Custódia Ltda
LTM	Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos
QbD	Quality-by-design
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SUS	Sistema Único de Saúde
UFC/g	Unidade Formadora de Colonia por grama
USP - NF	Farmacopéia dos Estados Unidos - Formulário Nacional
VA	Valor de Aceitação

SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Percentual
<	Inferior a
>	Superior a
±	Mais ou menos
®	Marca Registrada
°	Grau
°C	Grau Celsius
µg/dia	Micrograma por dia (10^{-6} grama por dia)
µm	Micrometro (10^{-6} metro)
cm	Centímetro
d_{AP}	Densidade aparente
d_{CP}	Densidade compactada
FH	Fator de Haussner
h	Altura
ICarr	Índice de Carr
Kgf/cm ²	Quilograma força por centímetro quadrado
kN	Quilonewton
m	Massa ou Metro
mg	Miligrama
ng/mL	Nanograma por Mililitro (10^{-9} grama por Mililitro)
nmol/L	Nanomol por Litro (10^{-9} quantidade de matéria por Litro)
r	Raio
rpm	Rotações por minuto
s	Segundos
T ₀	Incubação
UI	Unidades Internacionais
UI/g	Unidades Internacionais por grama
V ₀	Volume inicial
V ₁₀	Volume posterior a 10 compactações
V ₁₂₅₀	Volume posterior a 1250 compactações
V ₅₀₀	Volume posterior a 500 compactações

LISTA DE FIGURAS

Capítulo II

Figura I - Representação geométrica (cubo) da variação do tempo de desintegração do comprimido (CALCIMEC D₃[®]) em função das concentrações de maltodextrina, amido e croscarmelose sódica.....24

Capítulo III

Figura I - Aparato para determinação de ângulo de repouso estático e tempo de escoamento.....32

Capítulo IV

Figura I - Fluxograma de produção dos lotes piloto de CALCIMEC D₃[®]38

LISTA DE GRÁFICOS

Capítulo III

Gráfico 1 - Distribuição granulométrica média do GPCO - CD.....34

Gráfico 2 - Representação gráfica da determinação do tamanho médio das partículas do GPCO - CD.....34

Gráfico 3 - Distribuição granulométrica do GCCP - IMEC[®].....35

Gráfico 4 - Representação gráfica da determinação do tamanho médio das partículas do GCCP - IMEC[®].....35

Capítulo IV

Gráfico 1 - Comportamento da dureza em função do aumento da força de compressão.....41

LISTA DE TABELAS

Capítulo II

Tabela 1 - Relação de insumos farmacêuticos ativos utilizados.....	20
Tabela 2 - Relação de excipientes utilizados no estudo de pré-formulação.....	20
Tabela 3 - Relação de equipamentos utilizados na confecção do granulado de CaCO ₃ precipitado (GCCP - IMEC®).....	20
Tabela 4 - Avaliação da molhagem do carbonato de cálcio pelas soluções ligantes propostas.....	21
Tabela 5 - Fórmula qualitativa padronizada.....	22
Tabela 6 - Fatores e níveis para a realização do planejamento fatorial do estudo de pré-formulação.....	23
Tabela 7 - Avaliação padrão dos efeitos principais dos excipientes e interação em um planejamento fatorial 2 ³	23
Tabela 8 - Resultados da seleção de variáveis em relação ao tempo de desintegração dos comprimidos.....	24
Tabela 9 - Efeitos médios das variáveis isoladas e em interação para o tempo de desintegração.....	25

Capítulo III

Tabela 1 - Granulados analisados.....	29
Tabela 2 - Relação de equipamentos.....	29
Tabela 3 - Análise micrométrica (intervalo de classes do GPCO - CD).....	33
Tabela 4 - Análise micrométrica (intervalo de classes do GCCP - IMEC®).....	33
Tabela 5 - Resultados da caracterização física dos granulados analisados.....	36

Capítulo IV

Tabela 1 - Relação de equipamentos.....39

Tabela 2 - Relação entre força de compressão e dureza.....41

Tabela 3 - Análise físico-química e microbiológica do CALCIMEC D₃[®] em seu pior caso, lote piloto 0050005.....43

Tabela 4 - Estudo de estabilidade acelerada do CALCIMEC D₃[®] (Lote: 0050005).....45

Resumo

A osteoporose é uma doença multifatorial, caracterizada pela perda gradual da massa e da densidade óssea através da deterioração microarquitetural do tecido ósseo, provocando uma fragilidade óssea que pode culminar com fraturas. Foi definida como a “epidemia do século 21” pelo Consenso de Osteoporose em 2001, devido à alteração do perfil demográfico mundial. Diversos suplementos de cálcio estão atualmente disponíveis. Entretanto, a controvérsia existe a respeito das diferenças nas absorções do cálcio das várias fontes do suplemento. A clínica médica recomenda o uso do carbonato de cálcio (CaCO_3), pois o mesmo apresenta a maior quantidade de cálcio elementar (40%). O pó de conchas de ostras já se mostrou bastante eficaz como suplemento mineral de cálcio, possuindo elevado percentual de CaCO_3 . Entretanto, o Brasil apesar de possuir uma grande extensão litorânea, importa suplementos de cálcio, inclusive pó de conchas de ostras. No que se refere ao complexo industrial farmacêutico, o sistema de saúde, é vulnerável e dependente devido ao precário desenvolvimento e especialização da base produtiva local. O CaCO_3 pode ser utilizado, tanto na forma natural, quanto na forma precipitada. Nesse contexto, o CaCO_3 precipitado (obtido através da precipitação do calcário calcítico retirado da natureza e processado quimicamente através dos processos de calcinação, hidratação, carbonatação e secagem) aparece como uma alternativa de baixo custo e de origem nacional para produção de medicamentos indicados para suplementação de cálcio. Essa classe de medicamentos faz parte da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) do Componente Básico da Assistência Farmacêutica cujo financiamento da aquisição é de responsabilidade das três esferas de gestão, União, Estados e Municípios, e serão disponibilizados aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Nosso trabalho teve como objetivo utilizar o cálcio precipitado para incorporá-lo na forma farmacêutica comprimido. Desta forma, o estudo foi desenvolvido em três etapas, na primeira foram selecionados os melhores excipientes para a formulação. Na segunda etapa foram elaborados estudos de pré-formulação utilizando-se da ferramenta de planejamento fatorial dos excipientes (aglutinantes e desintegrantes) permitindo a otimização do tempo de desintegração do comprimido e otimização física do insumo farmacêutico ativo (IFA) a partir da obtenção, por via úmida, de um granulado com características físicas adequadas de fluxo e compressibilidade, este foi comparado a um granulado de CaCO_3 de conchas de ostras para compressão direta (CD) desenvolvido conforme os princípios do (Quality-by-design, QbD). Os resultados mostraram a superioridade do granulado de CaCO_3 precipitado. Na terceira e última etapa foram analisados os parâmetros físico-químicos e microbiológicos de controle de qualidade do produto acabado e o seu comportamento durante o período de estudo de estabilidade acelerada. A partir do estudo realizado foi possível a obtenção de um produto farmacêutico dentro das exigências regulatórias e requisitos técnicos necessários. E desta forma, a abordagem integrada da tecnologia farmacêutica local, proporcionou a obtenção de uma alternativa viável que minimiza a vulnerabilidade e dependência de recursos internacionais.

Palavras-chave: osteoporose, carbonato de cálcio precipitado, carbonato de cálcio de conchas de ostras, formulação, comprimido.

Abstract

Osteoporosis is a multifactorial disease characterized by the gradual loss of mass and bone density through microarchitectural deterioration of bone tissue, causing a bone fragility which can culminate in fractures. Was defined as the "epidemic of the 21st century" by Osteoporosis Consensus on 2001, due to demographics worldwide changing. Several calcium supplements are currently available. However, that is a controversy about the differences in the absorption of calcium from various sources of the supplement. The medical clinic recommends the use of calcium carbonate (CaCO_3), because it presents the largest amount of elemental calcium (40%). The ground oyster shells has proved quite effective as a mineral supplement of calcium, having a high percentage of CaCO_3 . However, Brazil despite having a large coastal stretch, matter calcium supplements, including dust oyster shells. In respect to the complex pharmaceutical industry, the health care system, is vulnerable and dependent due to the poor development and specialization of the local productive base. The CaCO_3 can be used both in natural form and in precipitated form. In this context, the CaCO_3 precipitated (obtained by precipitation of limestone taken from nature and chemically processed through the processes of calcination, hydration, carbonation and drying) appears as a low cost alternative and national origin to production of medicines indicated for calcium supplementation. This class of drugs is part of the National List of Medicines (RENAME) from Basic Pharmaceutical Component Assistance which funding acquisition is responsibility of the three levels of government, federal, state and municipal, and be available to users of the Unified Health System (SUS). Our study aimed to use the precipitate calcium incorporated it in tablet dosage form. Thus, the study was conducted in three stages, the first was selected the best excipients to the formulation. In the second stage were prepared pre-formulation studies using the tool factorial design of excipients (binders and disintegrants) allowing optimization of the disintegration time of the tablet and physical optimization of active pharmaceutical ingredient (IFA) from the attainment by wet, granulated with a suitable physical characteristics of flow and compressibility, this was compared with a granulate of CaCO_3 oyster shell for direct compression (DC) developed according to the principles of the (Quality-by-design, QBD). The results showed the superiority of granulated precipitate CaCO_3 . In the third and final stage were analyzed physico-chemical and microbiological parameters from quality control of the finished product and its behavior during the accelerated stability study. From the study it was possible to obtain a pharmaceutical product within the regulatory requirements and technical requirements. And thus, the integrated location of pharmaceutical technology afforded obtaining a viable alternative that minimizes vulnerability and dependence on international resources.

Keywords: osteoporosis, precipitated calcium carbonate, calcium carbonate oyster shell, formulation, tablet.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença multifatorial, caracterizada pela perda gradual da massa e da densidade óssea através da deterioração microarquitetural do tecido ósseo, provocando uma fragilidade óssea que pode culminar com fraturas (WOOLF e PFLEGER, 2005).

Estima-se que a incidência de fraturas aumente progressivamente, tendo em vista a crescente longevidade do ser humano. Com a idade, mais frequentes são as quedas, em decorrência de distúrbios de visão, dificuldade de equilíbrio, déficit cognitivo ou uso de sedativos. Em mulheres, o aumento está associado à osteoporose instalada após a menopausa, baixo índice de massa corporal (IMC), raça branca, histórico pessoal ou familiar de fraturas, menopausa prematura, uso oral de corticoides e residência em regiões urbanas, onde se observam atividade física reduzida e comodidades vinculadas ao urbanismo. Nos homens, idade e uso de corticoides são os principais fatores de risco (CUMMINGS e MELTON, 2002).

A suplementação combinada de cálcio e vitamina D tem sido considerada na prevenção de fraturas em pacientes idosos, institucionalizados ou não. Estudos sugerem que a combinação é eficaz quando administrada nas doses de, ao menos, 1200 mg e 800 UI por dia, respectivamente de cálcio e vitamina D. A eficácia, porém, é afetada pela adesão do paciente. Tal intervenção é componente-chave na prevenção e no tratamento da osteoporose, a menos que a ingestão de cálcio e os níveis da vitamina D sejam ótimos. Sugere-se que a concentração sérica ótima de 25-hidróxi vitamina D seja ao menos 50 nmol/L (20 ng/mL) em todos os indivíduos. Para atingir esse nível, a ingestão de vitamina D deve ser ao menos de 20 µg/dia. A dose recomendada de 800 UI/dia provê a quantidade necessária e apresenta pequeno risco de toxicidade (SALOVAARA et al., 2010).

Diversos suplementos de cálcio estão atualmente disponíveis. Entretanto, a controvérsia existe a respeito das diferenças nas absorções do cálcio das várias fontes do suplemento. Diversos fatores podem influenciar na absorção do cálcio dos suplementos disponíveis: a fórmula do sal de cálcio, a sua solubilidade e o consumo do nutriente concomitante. (MAKI, 2002).

A clínica médica recomenda o uso do carbonato de cálcio, pois o mesmo apresenta a maior quantidade de cálcio elementar (40%). Citrato de cálcio disponibiliza 21% de cálcio elementar, o lactato, 13% e o glutamato, 9%. (CAMPOS, 2003).

O carbonato de cálcio pode ser utilizado, tanto na forma natural, quanto na forma precipitada (Chong e Sheikholeslami, 2001; Xiang et al., 2002). A concha de ostra é uma fonte natural de cálcio geralmente utilizada para alimentação animal. (SLATOPOLSKY, 1986).

O pó de conchas de ostras já se mostrou bastante eficaz como suplemento mineral de cálcio, possuindo elevado percentual de carbonato de cálcio. O Brasil, apesar de possuir uma grande extensão litorânea, importa suplementos de cálcio, inclusive pó de conchas de ostras (NUNES, L.C.C., 2006). A análise da balança comercial do complexo industrial farmacêutico nacional reflete como o padrão nacional de desenvolvimento induz a uma precária especialização da base produtiva e a uma inserção internacional fortemente assimétrica, tornando o sistema de saúde vulnerável e dependente (GADELHA, C.A.G., 2006).

O conhecimento das diversas características de cada pó ou de misturas destes é de fundamental importância nas etapas de desenvolvimento de produtos na indústria farmacêutica, direcionando o formulador para a melhor escolha de constituintes da mistura, seleção de processos e equipamentos que permitam a otimização dos métodos de produção (LIMA, 2000).

No processo de granulação, existem muitas variáveis na escolha da formulação exata e nas condições de processo, bem como dificuldades no controle deste surgem por causa das variações das propriedades físicas dos insumos. Todavia, o conhecimento dos efeitos das propriedades destes insumos ainda é escasso. O tamanho médio das partículas do pó é a propriedade que tem sido geralmente a mais examinada, embora isolada não possa explicar totalmente os efeitos observados. Outras propriedades, tais como a distribuição do tamanho da partícula, a forma da partícula, a estrutura e a área da superfície e a unidade também apresentam um papel significativo no processo de granulação (JOHANSEN e SCHAEFER, 2001).

Tomando como base os princípios da *quality-by-design* QbD, a qualidade de um medicamento depende do princípio ativo, dos excipientes e do processo de fabricação. Deste modo, o uso de um ingrediente inativo de alto desempenho em uma formulação que está em conformidade com o QbD deve simplificar o esquema. (C. MORETON, 2009).

Considerando a afirmação que “o carbonato de cálcio pode ser utilizado, tanto na forma natural, quanto na forma precipitada” (CHONG e SHEIKHOLESAMI, 2001; XIANG et al., 2002), considerando a falta de informações a respeito de suplementos de cálcio oriundos de sua forma sintética e considerando ainda a possibilidade de tornar o suplemento de cálcio economicamente acessível a população mais carente, o presente trabalho teve por objetivo: 1- Realizar o delineamento físico do granulado de carbonato de cálcio de concha de ostra (natural), formulado e desenhado para ser um insumo de alto desempenho e utilizado em técnica de compressão direta, 2 - Realizar o delineamento físico do granulado de carbonato de cálcio precipitado utilizando excipientes auxiliares de uso rotineiro e de baixo custo e técnica de granulação prévia (granulação por via úmida) e por fim, 3 - Confrontá-los a fim de verificar suas propriedades farmacotécnicas.

O desenvolvimento tecnológico dos comprimidos baseou-se nos estudos de pré-formulação. Elaboraram-se ensaios preliminares de bancada para uma eleição qualitativa dos excipientes. Em seguida, realizou-se um plano quantitativo, lançando mão de um planejamento fatorial dos adjuvantes, com o objetivo de avaliar seu impacto nas respostas desejadas através de 8 lotes em escala piloto. Esse planejamento foi realizado como um tratamento racional para avaliar o efeito de cada fator sobre o tempo de desintegração da forma farmacêutica em questão.

O delineamento fatorial foi do tipo 2^3 , em que foram estudados três fatores em dois níveis; os experimentos foram ordenados ao acaso e sem reposição; as classes dos adjuvantes que foram estudados nessa etapa foram: aglutinante e desintegrantes.

Com o desenvolvimento e a produção de um comprimido a base de carbonato de cálcio precipitado, pretende-se a administração oral de quantidades corretas do mineral (Cálcio); com suas integridades químicas protegidas de modo adequado, durante o intervalo de tempo e no local desejado. Portanto, o objetivo do presente estudo será a obtenção de comprimido, suplemento de cálcio e vitamina D_3 , utilizando-se de técnicas compendiais, sendo adotados parâmetros farmacopeicos oficiais, matérias-primas de baixo custo, possibilitando tornar o produto economicamente acessível à população mais carente.

O desenvolvimento farmacotécnico e analítico foi realizado sob os mais atuais critérios nacionais e internacionais de estabilidade, planejamento, segurança, eficácia e rastreabilidade. Além disso, os estudos serão realizados por meio da parceria do Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e a Indústria de Medicamentos Custódia Ltda (IMEC) que visa à produção deste medicamento que faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, cujo financiamento da aquisição é de responsabilidade

das três esferas de gestão, União, Estados e Municípios, e serão disponibilizados aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Objetivos

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolvimento de forma farmacêutica sólida (comprimido simples), contendo a associação entre carbonato de cálcio precipitado e vitamina D₃ (colecalfiferol) para tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar estudo de pré-formulação qualitativo dos excipientes candidatos a serem utilizados na formulação para a obtenção dos lotes piloto;
- ✓ Realizar estudo de pré-formulação quantitativo da formulação padronizada utilizando a ferramenta estatística de planejamento fatorial para análise dos excipientes críticos;
- ✓ Realizar estudo comparativo de delineamento físico entre o granulado de carbonato de cálcio precipitado e granulado de pó de conchas de ostras desenvolvido para compressão direta (CD);
- ✓ Realizar ensaios físico-químicos e microbiológicos de controle de qualidade do produto acabado desenvolvido (CALCIMEC D₃[®]);
- ✓ Realizar estudo de estabilidade acelerada do CALCIMEC D₃[®], segundo a RE n° 1/2005 (ANVISA).

3. Capítulo I

3.1. A EFICÁCIA DO CÁLCIO E DA VITAMINA D NA PREVENÇÃO DE FRATURAS ÓSSEAS

Estima-se que a incidência de fraturas aumente progressivamente, tendo em vista a crescente longevidade do ser humano. Com a idade, mais frequentes são as quedas, em decorrência de distúrbios de visão, dificuldade de equilíbrio, *déficit* cognitivo ou uso de sedativos. Em mulheres, aquele aumento se associa à osteoporose instalada após a menopausa, baixo índice de massa corporal (IMC), raça branca, história pessoal ou familiar de fratura, menopausa prematura, uso oral de corticoides e residência em regiões urbanas, onde se observam atividade física reduzida e comodidades vinculadas ao urbanismo (CUMMINGS e MELTON, 2002). Nos homens, idade e uso de corticoides são os fatores de risco.

A incidência de fratura relacionada à osteoporose aumentou nas últimas três décadas. O risco de fratura osteoporótica ao longo da vida é muito alto (40–50% em mulheres e 13–22% em homens) (FLEURENCE et al., 2007). Tais fraturas, também chamadas fraturas da fragilidade, ocorrem mais frequentemente em pessoas com baixa densidade óssea (osteopenia), causando incapacidade funcional, altos custos para a saúde pública e mortalidade em mulheres pós-menopáusicas e homens idosos.

Enquanto fraturas vertebrais, de punho e de quadril, são consideradas fraturas osteoporóticas clássicas, todas as fraturas da fragilidade em idosos devem ser, *a priori*, encaradas como de origem osteoporótica, desde que tenha sido excluída a origem patológica (por exemplo, doença metastática). Fraturas vertebrais não têm prevalência real conhecida, podendo ser assintomáticas em até 2/3 dos casos. Sugere-se que ocorram igualmente em

homens e mulheres até os 50 anos, aumentando nestas progressivamente, a partir de então. Apenas 1/4 das fraturas vertebrais está associado à queda. Risco de fraturas de punho também se associa à idade e diminuição de densitometria mineral óssea (DMO). Essas fraturas aumentam a partir dos primeiros anos pós-menopáusicos, devido à rápida perda óssea neste período. Após 65 anos, há um platô em sua ocorrência, provavelmente pela redução no uso de movimento do braço como apoio em quedas.

Em mulheres idosas, o impacto do medo de cair sobrepuja o de quedas e fraturas na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). O impacto negativo da fratura sobre a QVRS é pelo menos duas vezes superior àquele associado a quedas, o que se expressa nos custos: quedas que levam a fraturas de quadril custam cerca de 15 vezes mais do que quedas sem fraturas (IGLESIAS et al., 2009).

Fraturas de quadril e vertebrais são frequentes e intensamente estudadas. Na Suíça, entre 2000 e 2007, por exemplo, aumentou o número de mulheres e homens com mais de 45 anos em 11,1% e 14,6%, respectivamente. No mesmo período, o número de hospitalizações por fraturas, predominantemente aquelas não de quadril, foi de 15,9% em mulheres e 20% em homens. As fraturas de quadril permaneceram estáveis (LIPPUNER et al., 2010).

A densitometria mineral óssea (DMO) tem baixa sensibilidade para predição do risco de fraturas, não sendo capaz de identificar indivíduos sob esse risco. Em mulheres de 50 anos, com padrões de osteoporose na densitometria óssea, o risco de fratura nos próximos 10 anos é de 45%. A maioria das fraturas de quadril, vértebras ou punho ocorrerá em mulheres sem osteoporose detectada nessa idade. Apesar de tal evidência, ainda se observa a crença de que quaisquer alterações visualizadas na densitometria óssea exijam intervenções nesse cenário.

Para quantificar a probabilidade de fratura osteoporótica dentro dos próximos 10 anos, a Organização Mundial da Saúde produziu uma ferramenta (algoritmo FRAX), especificamente destinada à atenção primária, na qual se consideram idade, gênero, etnia,

prévia fratura de fragilidade pessoal e familiar, tabagismo, uso de álcool e corticosteroides, densidade mineral óssea, artrite reumatoide e osteoporose secundária. Ainda se analisam dados de fraturas e mortalidade específicos por país. Indivíduos com fraturas vertebrais decorrentes de trauma pouco intenso devem ser investigados para identificar causas subjacentes de osteoporose, responsáveis por 40% e 60% dos casos em mulheres e homens, respectivamente.

A ferramenta é aplicável a mulheres pós-menopáusicas e homens com idade entre 40 e 90 anos, ainda não tratados. O *National Osteoporosis Foundation Guide* recomenda tratar pacientes com escores FRAX superiores ou iguais a 3% para fratura de quadril, superiores ou iguais a 20% para outras fraturas osteoporóticas (MCCLOSKEY, 2011; SIRIS et al., 2010).

A quantificação de risco pelo FRAX serve para desmitificar a necessidade de intervenção em todos os pacientes com baixa DMO no nível da atenção primária, reservando as estratégias de prevenção para aqueles que mais se beneficiarão (SIRIS et al., 2010). Portanto, a combinação de DMO com fatores clínicos de risco aumenta o valor preditivo positivo para alto risco de fraturas.

O objetivo do manejo da osteoporose é reduzir o risco futuro de fratura. A prevenção primária de fraturas e osteoporose é feita por medidas não medicamentosas. Para tal, se considera modificação do estilo de vida que diminua queda e perda óssea, incluindo exercício, ingestão adequada de cálcio na dieta, cessação de tabagismo e consumo excessivo de álcool e redução na prescrição de ansiolíticos e sedativos. A exposição solar é o principal elemento que contribui para a produção de vitamina D no organismo.

A prevenção secundária de fraturas osteoporóticas inclui medicamentos, escolhidos em função dos fatores de risco existentes e da localização das fraturas.

Qualquer intervenção só se justificará quando mostrar eficácia comprovada em reduzir a incidência de fraturas.

3.2. MEDIDAS DE PREVENÇÃO NÃO MEDICAMENTOSAS

3.2.1. Ingestão diária de cálcio e outras medidas dietéticas

A ingestão de cálcio na dieta varia de país para país, recomendando-se, em média, 1.200 mg/dia (aproximadamente supridos por meio de 400 ml de leite desnatado, dois potes de iogurte desnatado e uma fatia grossa de queijo minas ou prato) para indivíduos já com condições de risco. Idosos saudáveis com ingestão de cálcio de 700 mg/dia e exposição solar regular não necessitam de suplementação de cálcio e vitamina D₃. Os níveis aceitáveis variam de acordo com os estudos, sendo, em geral, considerada insuficiente uma ingestão diária inferior a 400 mg (FRANCIS et al., 2006).

Também se avaliaram os efeitos de dieta com baixo teor de gorduras e rica em frutas, vegetais e grãos sobre DMO e incidência de fraturas em 48.835 mulheres pós-menopáusicas com idade entre 50 e 79 anos. Após seguimento médio de 8,1 anos, 215 mulheres no grupo intervenção (modificação dietética) e 285 mulheres no grupo de comparação (dieta usual) apresentaram fratura de quadril.

O relato de duas ou mais quedas foi menor no grupo intervenção, comparativamente ao grupo sem intervenção. Em subamostra de 3.951 mulheres, DMO no quadril reduziu-se menos no grupo intervenção do que no de comparação ao longo de nove anos. Logo, a intervenção dietética reduziu o risco de múltiplas quedas, sem modificar o risco de fraturas osteoporóticas (MCTIERNAN et al., 2009).

3.2.2. Exposição solar

A maior fonte de vitamina D é a produção cutânea estimulada pela exposição à radiação ultravioleta. Sugere-se que a exposição de mãos, braços e face ao sol, sem uso de bloqueador solar, por 5-10 minutos, duas a três vezes na semana, produza suficiente vitamina D para suplementar as necessidades nutricionais. A dieta provê pequenas quantidades de vitamina D. É, pois, essencial o cuidado em manter suficiente exposição solar (FRANCIS et al., 2006).

3.2.3. Atividade física

A atividade física iniciada precocemente na vida contribui para maior pico de massa óssea. Caminhadas e outros exercícios regulares, aeróbicos e com sobrecarga, induzem pequeno aumento na DMO (1–2%), mas ajudam a manter mobilidade, força muscular, equilíbrio e, portanto, a prevenir quedas e fraturas em idosos.

Meta-análise (MOAYYERI, 2008) de 13 cortes prospectivas mostrou que atividade física, de moderada a intensa, associou-se à redução de 45% no risco de fratura de quadril em homens e mulheres, respectivamente. Em geral, o risco de quedas também se reduziu. Mas os efeitos sobre DMO foram questionáveis. Revisão sistemática Cochrane (BONAIUTI et al., 2011) de 18 ensaios clínicos randomizados mostrou que exercícios aeróbicos e de resistência combinados foram benéficos para DMO de coluna vertebral em mulheres pós-menopáusicas. Caminhar se mostrou eficaz em DMO vertebral e de quadril. Exercícios aeróbicos aumentaram a DMO de punho. Estudo brasileiro (BOCALINI, 2009) mostrou que exercícios de força realizados três vezes por semana durante 24 semanas beneficiaram significativamente a DMO aferida em colo de fêmur e vértebra lombar de mulheres pós-menopáusicas em

treinamento, em comparação à de participantes sem treinamento ($P < 0,05$). O valor da caminhada como exercício único sobre os mesmos parâmetros anteriormente analisados foi aferido por meio de revisão sistemática (MARTYN, 2008) de oito ensaios clínicos randomizados e não randomizados, realizados em mulheres pós-menopáusicas. Não houve modificação significativa na DMO em qualquer dos sítios de aferição. Logo, atividade física regular tem pequena expressão na DMO, mas ajuda a reduzir quedas e fraturas em homens e mulheres.

3.3. MEDIDAS DE PREVENÇÃO MEDICAMENTOSAS

3.3.1. Suplementação de cálcio e vitamina D

A suplementação combinada de cálcio e vitamina D tem sido considerada na prevenção de fraturas em pacientes idosos, institucionalizados ou não. Estudos sugerem que a combinação é eficaz quando administrada em doses não inferiores a 1.200 mg e 800 UI por dia, respectivamente de cálcio e vitamina D. A eficácia, porém, é afetada pela adesão do paciente. Tal intervenção é componente-chave na prevenção e no tratamento da osteoporose, a menos que a ingestão de cálcio e o *status* da vitamina D sejam ótimos. Sugere-se que a concentração sérica ótima de 25-hidróxi vitamina D seja ao menos 50 nmol/L (20 ng/mL) em todos os indivíduos. Para atingir esse nível, a ingestão de vitamina D deve ser ao menos de 20 µg/dia. A dose recomendada de 800 UI/dia provê a quantidade necessária e apresenta pequeno risco de toxicidade.

A literatura não esclarece adequadamente a eficácia e a segurança dessa intervenção, devido à insuficiente qualidade dos estudos. Em geral, essa combinação parece reduzir a incidência de fraturas não vertebrais e de quadril. A suplementação de cálcio e vitamina D

aparece adicionada aos medicamentos usados para tratamento de osteoporose em muitos estudos, porém os níveis de vitamina D se mostram inadequados em mais da metade das mulheres tratadas para osteoporose nos Estados Unidos e na Europa.

A variabilidade de resultados pode ser explicada pela metodologia de investigação, bem como pelas propriedades dos diferentes sais de cálcio. Por exemplo, a absorção em jejum de citrato de cálcio é maior do que a dos sais carbonato e lacto-gliconato. Citrato de cálcio tomado entre as refeições causa menos distensão abdominal e flatulência, bem como minimiza o risco de formação de cálculos renais e otimiza a adesão do paciente. Portanto, citrato de cálcio apresenta vantagens ao ser combinado à vitamina D (QUESADA et al., 2011).

Apesar de o benefício ser modesto, tal indicação não pode ser descartada, quando o intuito for prevenir fraturas não vertebrais, incluindo as de quadril, em pacientes idosos, institucionalizados, com deficiência de vitamina D e sem história prévia de fratura, devido à razoável segurança e ao menor custo da intervenção (WANNMACHER, 2005).

Revisão atualizada do *BMJ Clinical Evidence* (VESTERGAARD, 2011) sobre prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas classifica o benefício da suplementação de cálcio + vitamina D como provável. A combinação de cálcio e vitamina D não se mostrou mais eficaz em redução de risco de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas ou em homens com mais de 65 anos em comparação a placebo ou não tratamento. Em relação ao risco de fraturas não vertebrais, a combinação mostrou mais benefício do que placebo ou não tratamento.

Ensaio clínico realizado em província finlandesa de base populacional randomizou 3.195 mulheres, entre 65 e 71 anos, para receber, por três, anos 800 UI de colecalciferol e 1.000 mg de carbonato de cálcio *versus* nenhum tratamento (grupo controle). A redução do

risco de fraturas em diferentes sítios não atingiu significância estatística (SALOVAARA et al., 2010).

Devido à frequente inconsistência de resultados, um estudo (LIPS et al., 2010) tentou definir tipos de pacientes que pudessem se beneficiar da suplementação com cálcio e vitamina D. O estudo mostrou que os resultados são pobres em pessoas que vivem na comunidade e têm de baixa a moderada adesão à medida, enquanto estudos realizados com pacientes institucionalizados, cuja administração da combinação é supervisionada, demonstram significantes benefícios.

Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com seguimento médio de 7,1 anos avaliou a eficácia de 1.000 mg de carbonato de cálcio mais 400 UI de vitamina D₃ por dia sobre o funcionamento físico e o desempenho de 33.067 mulheres (50 a 79 anos). A combinação não demonstrou benefício em relação ao placebo nos desfechos avaliados (BRUNNER et al., 2008).

A suplementação combinada isolada é ineficaz na prevenção secundária de fraturas osteoporóticas em idosos que vivem na comunidade, para os quais devem ser considerados outros tratamentos. Todavia, nesses pacientes a suplementação diária é coadjuvante, a menos que o clínico esteja confiante na adequada ingestão de cálcio na dieta e no nível ótimo de vitamina D (FRANCIS et al., 2006).

No tratamento de pacientes com osteoporose e alto risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, outros agentes farmacológicos com comprovada eficácia devem ser buscados (ROUX et al., 2008).

3.3.2. Análogos de vitamina D (alfacalcidol e calcitriol)

Na redução de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas e homens com mais de 65 anos, calcitriol não se mostrou mais eficaz do que placebo ou não tratamento. Análogos de vitamina D e cálcio similarmente reduzem o risco dessas fraturas. Comparativamente à vitamina D, seus análogos a superaram na redução do mesmo tipo de fratura (VESTERGAARD, 2011).

Comparativamente a placebo ou não tratamento, alfacalcidol mostra-se mais eficaz em reduzir fraturas de quadril em idosos com impedimento de mobilidade. Já calcitriol não se mostrou mais eficaz na redução de fraturas de quadril e outras não vertebrais em mulheres pós-menopáusicas e homens com mais de 65 anos (VESTERGAARD, 2011). Calcitriol aumenta o risco de hipercalcemia comparativamente a cálcio ou placebo, o que não ocorre com alfacalcidol.

3.3.3. Suplementação isolada de vitamina D

Revisão Cochrane (AVENELL et al., 2011) que incluiu 45 estudos mostrou que vitamina D sozinha não é eficaz na prevenção de fratura de quadril, fratura vertebral ou qualquer outra nova fratura. No entanto, quando a vitamina D foi administrada em combinação com o cálcio, houve menos fraturas de quadril em pacientes idosos institucionalizados.

Meta-análise (BERGMAN, et al., 2010) de oito estudos (12.658 mulheres) comparou a eficácia de 800 UI/dia de colecalciferol (vitamina D₃) em relação ao placebo na prevenção de fraturas em mulheres pós-menopáusicas. A suplementação com vitamina D₃ mostrou probabilidade de 70% de superar o placebo na prevenção de fraturas de quadril e outras

fraturas não vertebrais. Comparativamente à suplementação de cálcio, a combinação de vitamina D₃ e cálcio reduziu fraturas não vertebrais, mas não afetou fraturas de quadril.

3.3.4. Suplementação isolada de cálcio

Spangler e colaboradores (SPANGLER et al., 2011) analisaram cinco ensaios clínicos randomizados que questionaram os benefícios da suplementação de cálcio em mulheres pós-menopáusicas e apontaram aumento do risco de cálculos renais e problemas gastrintestinais nas usuárias de cálcio. A revisão mostrou que os estudos tinham limitações, incluindo possível viés de seleção e baixos níveis de adesão a tratamento, e que a maioria não incluía vitamina D para otimizar a absorção do cálcio. Em três dos estudos, a análise de subgrupos de participantes com maior adesão a tratamento mostrou redução significativa do risco de fratura osteoporótica com a suplementação de cálcio.

4. Capítulo II

4.1. PADRONIZAÇÃO DOS EXCIPIENTES E PLANEJAMENTO FATORIAL DOS ADJUVANTES CRÍTICOS À DESINTEGRAÇÃO DO CALCIMEC D₃[®]

Qualquer princípio ativo que se pretenda comercializar para utilização clínica deve passar por uma série de etapas para a obtenção de um medicamento seguro e eficaz. São necessários vários estudos até que se encontre a formulação adequada para esse princípio ativo. O trabalho que envolve o conhecimento das características básicas que irão influenciar no desenvolvimento da forma farmacêutica final do medicamento é conhecido como estudo de pré-formulação (VILA JATO, 1997).

Antes de transformar um fármaco em uma forma farmacêutica, é essencial que ele seja química e fisicamente caracterizado. Essa informação fornece a base de conhecimento necessária para a combinação do fármaco com outras matérias-primas para produzir uma forma farmacêutica (ANSEL, 2007).

As propriedades físico-químicas de fármacos e adjuvantes farmacêuticos no estado sólido são de grande interesse, pois podem afetar diretamente a estabilidade do produto acabado e o seu comportamento biológico (VILA JATO, 1997).

Partículas primárias ou pequenos aglomerados podem ordenar-se de forma livre (pós) ou de forma compacta (comprimidos). O comportamento destes estados influencia nas interações entre as moléculas e as partículas, propiciando maior ou menor velocidade e/ou intensidade de acontecimentos de fenômenos físicos e/ou químicos. Para o desenvolvimento racional de um novo medicamento, a caracterização no estado sólido é um pré-requisito para assegurar a eficácia e qualidade do produto final (GIRON et al., 2002).

4.2. MATERIAL E MÉTODOS

4.2.1. Material

Os insumos farmacêuticos disponíveis para o desenvolvimento do produto proposto estão relacionados nas Tabelas 1 e 2.

4.2.1.1. Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA)

Tabela 1 - Relação de insumos farmacêuticos ativos utilizados.

IFA	Fabricante / Fornecedor	Lote	Pureza
Carbonato de cálcio precipitado*	UNIMIN / TANSAN	0000472	98,12%
Vitamina D ₃ (colecalfiferol) - 40.000.000 UI/g	FERMENTA BIOTECH / VADEQUÍMICA	CHL0411045	99,7%

* O carbonato de cálcio produzido pela UNIMIN é obtido através da precipitação do calcário calcítico retirado da natureza e processado quimicamente através dos processos de calcinação, hidratação, carbonatação e secagem tendo condições técnicas satisfatórias para ser utilizado nas indústrias alimentícias, farmacêuticas e cosméticas.

4.2.1.2. Excipientes

Tabela 2 - Relação de excipientes utilizados no estudo de pré-formulação.

Classe	Excipiente	Fabricante	Lote
Agregantes	Polivinilpirrolidona k30	NANHANG	9003-39-8
	Maltodextrina	CARGILL	0002839
Desintegrantes	Amido de milho (AMILOFARMA®)	CARGILL	CL197
	Croscarmelose sódica	ALCON	00202/11
Lubrificantes	Talco (TALMAG PHARMA-S®)	MAGNESITA	N-113182-8
	Estearato de magnésio	IMBRA	903026

4.2.1.3. Equipamentos

Tabela 3 - Relação de equipamentos utilizados na elaboração do granulado de CaCO₃ precipitado (GCCP - IMEC®).

Equipamento	Marca	Capacidade
Chapa aquecedora	QUIMIS	-
Granulador oscilante	Alwis®	-
Misturador em "V"	Alwis®	80 Litros
Liquidificador industrial	Alwis®	20 Litros
Malaxadeira	Alwis®	60 Litros
Estufa	Alwis®	60 Litros
Tamisador	Bertel®	15 Kg / processo

4.2.2. Métodos

4.2.2.1. Padronização qualitativa da formulação

4.2.2.1.1. Padronização da solução de molhagem (solução ligante)

A (Tabela 4) mostra quatro sugestões de formulações para a solução ligante, utilizando polivinilpirrolidona k30, maltodextrina ou amido como agregantes (aglutinantes) e álcool, água ou solução hidro alcoólica como umectantes. A solução D foi escolhida por demonstrar boa molhagem associada à ação desintegrante do amido.

Tabela 4 - Avaliação da molhagem do carbonato de cálcio pelas soluções ligantes propostas.

Solução	Composição da solução ligante	Efeito (molhagem do CaCO ₃)	Outros efeitos
A -	Polivinilpirrolidona k30 + álcool (solução alcoólica)	Insuficiente*	-
B -	Polivinilpirrolidona k30 + água + álcool (solução hidro alcoólica 1:1)	Bom**	A vaporização do álcool durante todo processo de manipulação torna o ambiente de trabalho insalubre.
C -	Maltodextrina + água	Excesso***	-
D -	Maltodextrina + água + goma de amido	Bom	O amido de milho, na forma de pasta (goma), contribui no processo de molhagem e auxilia no processo de desintegração.

* massa não granulável (não forma grãos - grãos friáveis);

** massa granulável (forma grãos);

*** massa não granulável (não forma grão, grãos em forma de “macarrão”).

4.2.2.1.2. Padronização do lubrificante

O estearato de magnésio é considerado o lubrificante mais eficiente e o mais amplamente utilizado. Apresenta-se disponível com granulometria muito menor que a do ácido esteárico, por exemplo, o que resulta em melhores propriedades de revestimento das partículas da formulação com menores quantidades de lubrificante (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA, 1990). Entretanto, esse sal limita significativamente o tempo

de mistura, além de diminuir a dureza do comprimido e retardar sua desintegração (KIKUTA e KIMATORI, 1994).

O talco foi o lubrificante escolhido visto que apresenta ótimas propriedades lubrificantes e antiaderentes, sendo a segunda, determinante para sua aplicabilidade visto que o granulado sozinho apresentou boas propriedades de fluxo. Entretanto, como aproximadamente 4,5% do granulado apresentou partículas menores que 45 µm e estas têm um potencial higroscópico elevado a inserção do talco à formulação traz benefícios ao processo produtivo visto que viabiliza uma compressão ininterrupta, mas, por ser altamente hidrofóbico, pode interferir na desintegração do comprimido, parâmetro crucial na biodisponibilidade desse produto. Dessa forma, a adição do desintegrante, croscarmelose sódica, faz-se de maneira a potencializar a desintegração do comprimido e, conseqüentemente, aumentar a velocidade de dissolução do cálcio no meio.

5.2.2.1.3. Fórmula qualitativa padronizada (Tabela 5)

Tabela 5 - Fórmula qualitativa padronizada.

Componente	Função
Carbonato de cálcio precipitado	Ativo
Colecalciferol (vitamina D ₃)	Ativo
Amido	Desagregante
Croscarmelose sódica	Desagregante
Maltodextrina	Aglutinante
Talco	Lubrificante
Água purificada	Umectante

4.2.2.2. Planejamento fatorial das concentrações dos excipientes críticos em função da desintegração do comprimido (CALCIMEC D₃[®])

Após a seleção qualitativa da formulação (Tabela 5) foram escolhidas algumas variáveis potencialmente relevantes para a desintegração do comprimido e, atribuído às mesmas, dois sinais: um positivo (+) e outro negativo (-), representando o maior e o menor

nível da variável respectivamente, como demonstrado na (Tabela 6). Os experimentos foram ordenados ao acaso e sem reposição (Tabela 7); as classes dos adjuvantes que foram estudados nessa etapa foram: aglutinante e desintegrantes (MONTGOMERY, 2004).

Tabela 6 - Fatores e níveis para a realização do planejamento fatorial do estudo de pré-formulação.

Fatores	Níveis	
A: Maltodextrina	+	10,0%
	-	8,0%
B: Amido	+	4,0%
	-	2,50%
C: Croscarmelose sódica	+	4,0%
	-	1,0%

Atribuídos os sinais, foram realizados oito experimentos, em triplicata, modificando-se todos os níveis das variáveis, sendo possível estabelecer uma correlação simultânea entre eles. A razão para isso é que as variáveis podem se influenciar mutuamente e o valor ideal para uma delas pode depender do valor da outra. Nesta fase, os efeitos das variáveis críticas e suas interações são quantificados através dos métodos de análise de variância, os quais são usualmente aplicados aos dados gerados pelos planejamentos fatoriais (NEVES et al., 2002).

Tabela 7 - Avaliação padrão dos efeitos principais dos excipientes e interação em um planejamento fatorial 2^3 .

Ensaio	Fatores			Interações				Resultados
	A	B	C	AB	AC	BC	ABC	
01	-	-	-	+	+	+	-	Y ₁
02	+	-	-	-	-	+	+	Y ₂
03	+	-	+	-	+	-	-	Y ₃
04	-	-	+	+	-	-	+	Y ₄
05	+	+	-	+	-	-	-	Y ₅
06	-	+	-	-	+	-	+	Y ₆
07	-	+	+	-	-	+	-	Y ₇
08	+	+	+	+	+	+	+	Y ₈

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1. Resultados

Os experimentos e seus resultados estão plotados na (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultados da seleção de variáveis em relação ao tempo de desintegração dos comprimidos.

A: Maltodextrina	B: Amido	C: Croscarmelose sódica	Tempo de desintegração ± DPR (%)
-	-	-	13,0 min. ± 0,35%
+	-	-	13,0 min. ± 0,38%
+	-	+	8,35 min. ± 0,04%
-	-	+	7,53 min. ± 0,12%
+	+	-	11,53 min. ± 0,14%
-	+	-	10,56 min. ± 0,22%
-	+	+	4,42 min. ± 0,11%
+	+	+	6,48 min. ± 0,16%

A Figura 1 apresenta de forma gráfica a influência destes parâmetros na desintegração do comprimido.

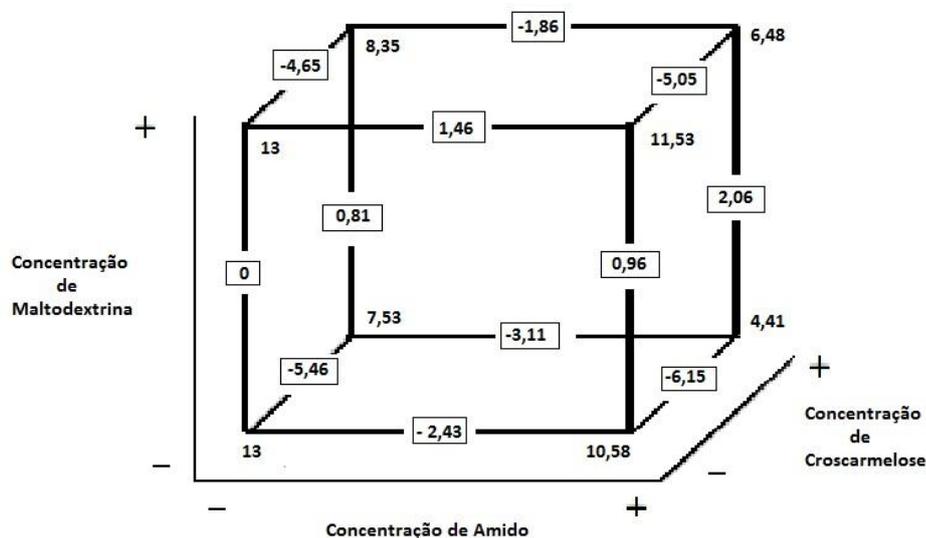


Figura 1 - Representação geométrica (cubo) da variação do tempo de desintegração do comprimido (CALCIMEC D₃[®]) em função das concentrações de maltodextrina, amido e croscarmelose sódica.

Mediante os resultados dos experimentos, foram calculados os efeitos das variáveis isoladas e das interações entre si, como mostra a Tabela 9. Os valores negativos do efeito da variável demonstram diminuição no tempo de desintegração e valores positivos evidenciam o aumento no tempo de desintegração dos comprimidos, em média.

Foi empregado o teste t de Student para avaliar se os efeitos calculados são estatisticamente diferentes de zero. No nível de 95% de confiança e 16 graus de liberdade, o t tabelado é de 2,306. Apenas é considerado estatisticamente significativo o efeito cujo valor absoluto excede intervalo de confiança (1,79) (BARROS, 2010). Os efeitos cujos valores foram menores que 1,79 não são significativos e são provenientes dos erros aleatórios que são inerentes ao processo e/ou do produto analisado.

Tabela 9 - Efeitos médios das variáveis isoladas e em interação para o tempo de desintegração.

Variáveis	Significância
A: Maltodextrina	0,9625
B: Amido	-2,2225
C: Croscarmelose sódica	-5,3275
AB	-1,26
AC	-4,365
BC	-7,55
ABC	-6,5875

4.3.2. Discussão

Efeito das variáveis individuais

Maltodextrina - O efeito principal da concentração de maltodextrina (0,9625) apresentou-se abaixo do valor do intervalo de confiança. Esta resposta, nos mostra que independente do nível escolhido para a maltodextrina (- ou +), ela não interferiria na desintegração do comprimido, sendo facultada a utilização deste excipiente em qualquer nível.

Amido - O efeito principal da concentração de amido apresentou-se acima do intervalo de confiança. Esta informação nos mostra que com o aumento da concentração do amido na formulação a propriedade de desintegração do comprimido diminui em média 2,22 minutos. Em casos isolados a influência do aumento da concentração de amido na formulação é ainda mais pronunciada. Quando fixamos o nível (+) para a maltodextrina, (+) para a croscarmelose e variamos o amido, conseguimos uma diminuição de 3,11 minutos no tempo de desintegração do comprimido (Figura 1).

Croscarmelose - O efeito principal da concentração de croscarmelose apresentou-se acima do intervalo de confiança, alcançando uma média de 5,33 minutos a menos na desintegração. Este resultado é muito expressivo e nos mostra a importância da concentração da croscarmelose na diminuição do tempo de desintegração do comprimido.

Efeitos dos cruzamentos entre as variáveis

Obtivemos uma diminuição significativa no tempo de desintegração em quase todos os cruzamentos, com exceção do cruzamento entre maltodextrina e amido, onde evidenciamos a

diminuição de -1,26 minutos na desintegração do comprimido, valor abaixo do intervalo de confiança (1,79).

O cruzamento mais expressivo, e evidente, foi entre a croscarmelose sódica e o amido, obtendo-se uma diminuição de -7,55 minutos no tempo de desintegração, mostrando a importância destes fatores em seu nível (+), ou seja, 4,0% para ambos os excipientes na formulação.

Portanto, diante das evidências obtidas pelas médias de cada componente isolado e seus respectivos cruzamentos, decidiu-se como composição estatística ideal para a formulação proposta a maltodextrina em seu nível (-), 8,0%, o amido em seu nível (+), 4,0% e a croscarmelose sódica também em seu nível (+), 4,0%.

5. Capítulo III

5.1. ESTUDO COMPARATIVO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS ENTRE O GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO PRECIPITADO E GRANULADO DE PÓ DE CONCHAS DE OSTRAS DESENVOLVIDO PARA COMPRESSÃO DIRETA (CD)

Os pós utilizados na indústria farmacêutica podem se dividir em dois grandes grupos segundo suas propriedades de fluxo: substâncias de fluxo livre e coesivas.

As propriedades de fluxo de uma substância pulverulenta são afetadas por mudanças no tamanho de partícula, densidade, forma, cargas eletrostáticas e umidade, fatores que podem ser produzidos durante a etapa de formulação ou no processo de fabricação. É sabido que tanto o tamanho médio como a distribuição de tamanho das partículas de um material granulado afetam sua fluidez, a homogeneidade, umectação e secagem, além de suas propriedades mecânicas e estabilidade. Os estudos de fluidez na etapa de pré-formulação permitem conhecer de forma quantitativa as modificações devidas à incorporação de cada novo componente com a finalidade de que o fluxo seja ótimo. Para medir a fluidez pode-se utilizar mecanismos mais ou menos complicados que permitam avaliar a velocidade e o escoamento da massa pulverulenta (VILA JATO, 1997; SANTOMASO; LAZZARO; CANU, 2003).

5.2. MATERIAL E MÉTODOS

5.2.1. Material

Nas tabelas 1 e 2 são apresentados os tipos de granulado e os equipamentos utilizados em suas caracterizações físicas respectivamente.

5.2.1.1. Granulados

Tabela 1 - Granulados analisados.

Granulado	Fabricante / Fornecedor	Lote
Granulado de carbonato de cálcio precipitado obtivo por via úmida (GCCP - IMEC®)	IMEC®	-
Granulado de pó de conchas de ostras destinado à compressão direta (GPCO - CD)	QuantixTrading	092.01.10

5.2.1.2. Equipamentos

Tabela 2 - Relação de equipamentos.

Descrição do Equipamento	Marca
Funil de vidro normatizado	-
Papel milimetrado	-
Suporte para funil	-
Tamisador para repartição granulométrica	BERTEL®
Compactador automático	VARIAN®
Régua normatizada	TRIDENT®
Proveta normatizada	-
Balança de umidade	VARIAN®

5.2.2. Métodos

5.2.2.1. Análise granulométrica

A distribuição granulométrica constitui um relevante parâmetro de interferência nas propriedades de fluxo, escoamento e compressibilidade do material e foi determinado por tamisação, seguindo metodologia descrita na Farmacopéia brasileira V (2010). Foi realizada a

análise micrométrica para a avaliação da distribuição granulométrica bem como para a determinação do diâmetro médio das partículas (STANIFORD, 2005).

Pesou-se 50,0 g da amostra, que foram transferidos para o equipamento de repartição. Este foi programado para vibrar por 5 minutos. A quantidade de pó retida em cada malha foi pesada e foram calculados os percentuais de retenção e passagem. O ensaio foi realizado em triplicata. As malhas utilizadas foram de 600, 425, 250, 150, 75 e 45 μm .

5.2.2.2. Compressibilidade

As propriedades de compactação foram obtidas através da determinação da capacidade de compactação, densidade aparente (d_{AP}) e densidade de compactação (d_{CP}). Este ensaio foi realizado com 80,0 g da amostra em um compactador automático provido de uma proveta normatizada. O equipamento promove uma compactação do pó através de movimentos verticais repetidos na proveta. O volume inicial (V_0) ocupado pelo produto foi medido, com posterior medição após 10 compactações, necessárias para acomodação do pó (V_{10}), 500 compactações (V_{500}) e 1250 compactações (V_{1250}). Através deste ensaio foi possível calcular a densidade aparente (d_{AP}) e compactada (d_{CP}), onde: $d_{AP} = m/V_0$ e $d_{CP} = m/V_{500}$, sendo m, a massa (peso da amostra).

5.2.2.3. Índice de Carr (ICarr)

O Índice de Carr (ICarr) exprime em forma percentual a capacidade de compactabilidade e compressibilidade de um pó ou granulado, onde valores entre 10 e 15% são considerados com bom ou excelente.

Foi determinado utilizando a fórmula: $IC (\%) = (d_{CP} - d_{AP}) * 100 / d_{CP}$

5.2.2.4. Fator de Hausner (FH)

Um índice similar, de interpretação mais simples, foi proposto por Hausner (1967), onde valores menores que 1,18 indicam bom fluxo; valores maiores que 1,34 indicam fluxo coeso; valores entre 1,26 e 1,34 exigem a adição de lubrificantes para melhorar o escoamento.

Foi calculado pela fórmula: $FH = d_{CP}/d_{AP}$.

Estes índices são determinações pontuais exprimindo apenas o potencial de compactação/compressão e não a facilidade ou velocidade com que estas ocorrem. Para este tipo de avaliação tem-se o ângulo de repouso e o tempo de escoamento (WELLS, 1988).

5.2.2.5. Ângulo de repouso e tempo de escoamento

O ângulo de repouso é um parâmetro que tem como finalidade avaliar a dificuldade que um pó tem para fluir livremente através de um orifício para uma superfície livre. Deixando um pó fluir livremente através de um orifício sobre uma superfície plana será formado um cone, onde o ângulo da base desse cone é chamado de ângulo de repouso, ou seja, é a relação entre a altura (h) e o raio (r) do cone formado. Considera-se que um pó tem boas propriedades de escoamento quando possui ângulo de repouso igual ou inferior a 30°. Ângulos superiores a 40° sugerem difícil fluxo (PRISTA, L.N. et al., 1990). Esse ângulo foi determinado pelo cone resultante do escoamento de 10,0 g de pó em um funil normatizado, cuja abertura de saída encontrava-se a 20 cm de altura, sobre uma folha de papel milimetrado. Foi calculado o valor médio de três determinações. O ângulo de repouso foi calculado através da fórmula: $\text{tg } \theta = h/r$, onde “h” é a altura e “r” o raio do cone formado. Paralelamente ao ângulo de repouso, foi determinado o tempo de escoamento, onde resultados acima de 10 s são considerados como tempo de escoamento infinito.

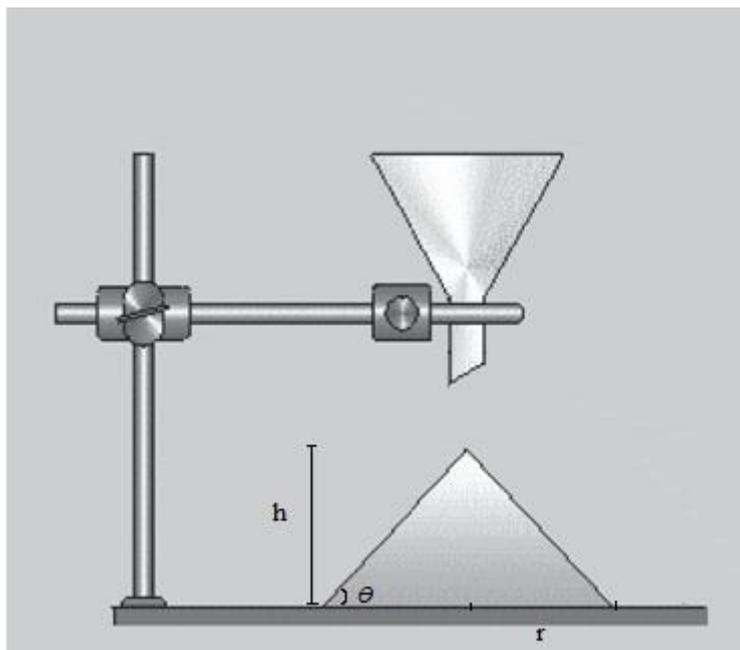


Figura 1 - Aparato para determinação de ângulo de repouso estático e tempo de escoamento.

5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A descrição da quantidade de partículas com relação ao seu tamanho é chamada de função de distribuição. Os dados de medição de tamanho de partícula podem ser apresentados na forma de distribuição de frequência ou de distribuição de frequência acumulada, usando uma combinação do parâmetro de medição com o de quantidade. Por exemplo, diâmetro *versus* porcentagem em número, volume ou massa. Os dados obtidos na medição do tamanho de partícula são classificados de acordo com faixas de tamanhos chamadas intervalos de classe.

Os resultados obtidos para este estudo estão demonstrados nas Tabelas 3 e 4. Os gráficos 1 e 3 demonstram os intervalos de classe dos granulados analisados GPCO - CD e GCCP - IMEC[®], respectivamente. O GCCP - IMEC[®] apresentou uma distribuição granulométrica mais uniforme, entretanto este parâmetro se analisado isoladamente, não fornece dados conclusivos referentes à propriedade de fluxo e/ou compressibilidade do granulado.

Os gráficos 2 e 4 representam graficamente a metodologia de determinação do tamanho médio das partículas, retenção *versus* passagem, cuja interseção gráfica entre esses dois parâmetros nos fornece o tamanho médio das partículas do pó ou granulado analisado. O GCCP - IMEC[®] apresentou um tamanho médio de partículas de 108,5 µm com maior frequência de partículas maiores que 600 µm (30,52%), já o GPCO - CD apresentou um tamanho médio de partículas de 210,89 µm com maior frequência de partículas maiores que 600 µm (29,8%) e partículas entre 45 e 74 µm (25,48%).

Tabela 3 - Análise micrométrica (intervalo de classes do GPCO - CD).

Abertura da malha (µm) (Intervalo de classes)	Peso médio das malhas vazias (g)	Peso médio das malhas cheias (g)	Retenção (g)	Retenção (%)
> 600	345,32	360,22	14,9	29,8
600 - 425	335,06	339,13	4,07	8,14
425 - 250	337,24	341,70	4,46	8,92
250 - 150	323,98	328,00	4,02	8,04
150 - 75	315,38	319,32	3,94	7,88
75 - 45	298,64	311,38	12,74	25,48
< 45	281,08	286,95	5,87	11,74
Total			50,0g	100%

Tabela 4 - Análise micrométrica (intervalo de classes do GCCP - IMEC[®])

Abertura da malha (µm) (Intervalo de classes)	Peso médio das malhas vazias (g)	Peso médio das malhas cheias (g)	Retenção (g)	Retenção (%)
> 600	345,32	360,58	15,26	30,52
600 - 425	335,05	341,23	6,18	12,36
425 - 250	337,24	345,65	8,41	16,82
250 - 150	323,98	331,67	7,69	15,38
150 - 75	315,36	322,56	7,2	14,4
75 - 45	298,63	301,69	3,06	6,12
< 45	319,4	321,6	2,2	4,4
Total			50,0g	100%

Gráfico 1 - Distribuição granulométrica média do GPCO - CD.

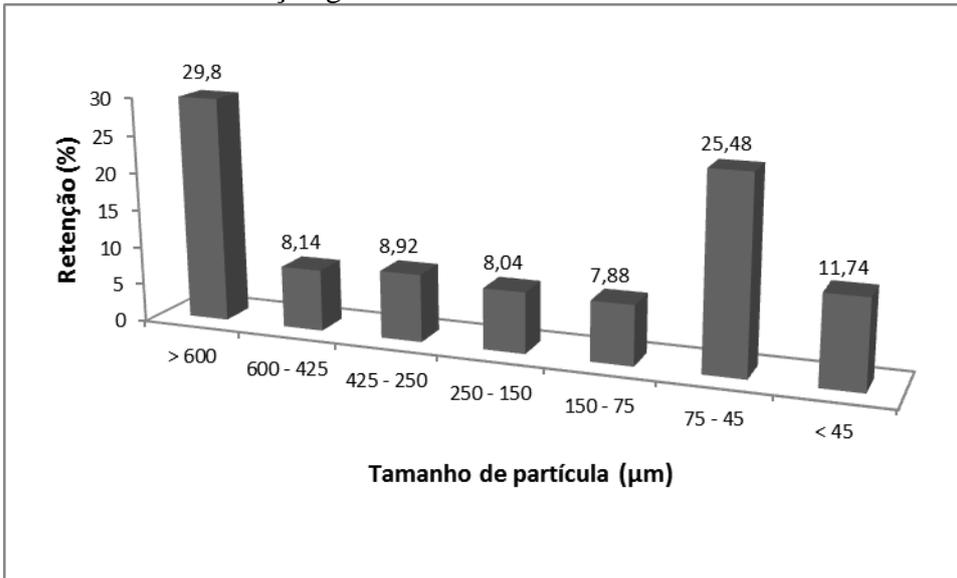


Gráfico 2 - Representação gráfica da determinação do tamanho médio das partículas do GPCO - CD.

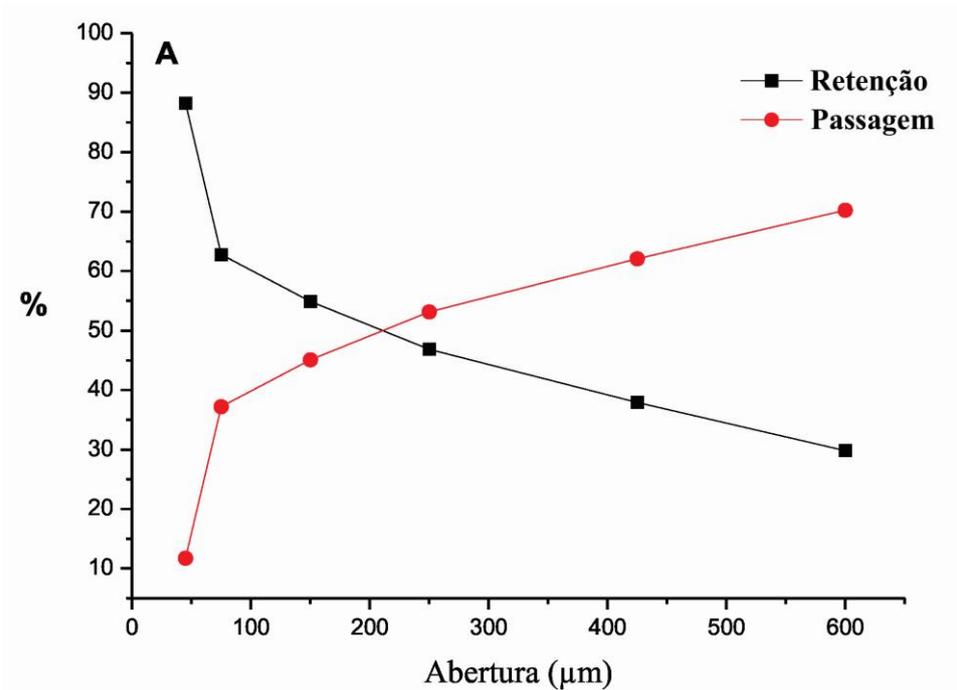


Gráfico 3 - Distribuição granulométrica do GCCP - IMEC®.

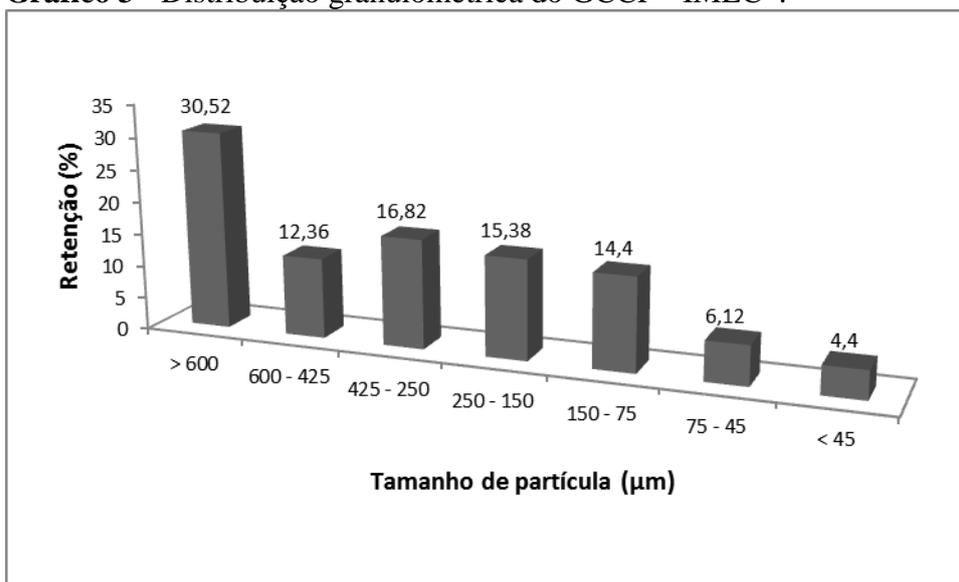
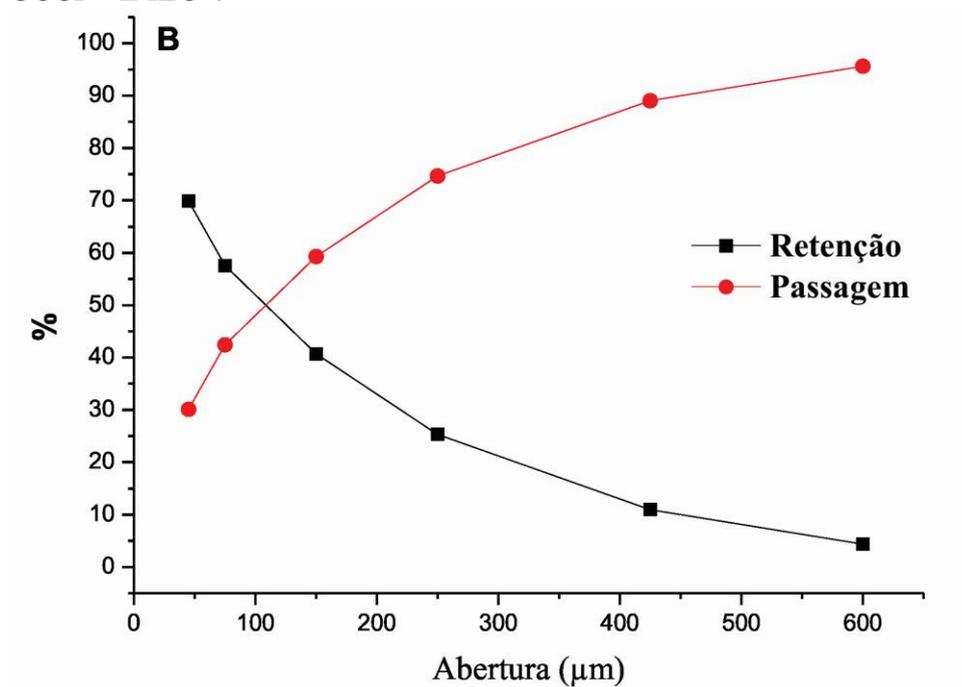


Gráfico 4 - Representação gráfica da determinação do tamanho médio das partículas do GCCP - IMEC®.



Os resultados da caracterização física dos granulados podem ser visualizados na Tabela 5.

Tabela 5 - Resultados da caracterização física dos granulados analisados.

Parâmetro	Especificação	GPCO - CD (Padrão)	GCCP - IMEC [®] (Amostra)
Tempo de escoamento (s)	< 10	Infinito	1,98
Ângulo de repouso (°)	< 30	28,8	18,6
d _{AP} (g/mL)	-	0,94	0,75
d _{CP} (g/mL)	-	1,25	0,85
ICarr (%)	< 15	24,8	11,76
FH	< 1,18	1,33	1,13
Umidade (%)	1 - 4%	1,06	1,05
Tamanho médio das partículas (µm)	-	210,89	108,50

O GCCP - IMEC[®] mostrou-se superior em todos os parâmetros analisados em relação ao GPCO - CD, destacando-se por sua excelente propriedade de fluxo, tempo de escoamento inferior a 10s (1,98s) e ângulo de repouso de 18,6° e excelente potencial de compactação expresso pelos ICarr (11,76%) e FH (1,13). Sua distribuição granulométrica equilibrada, e seu tamanho médio das partículas pequeno (108,5µm) contribuem para dissolução do cálcio, pois aumenta a superfície de contato com o meio de dissolução.

6. Capítulo IV

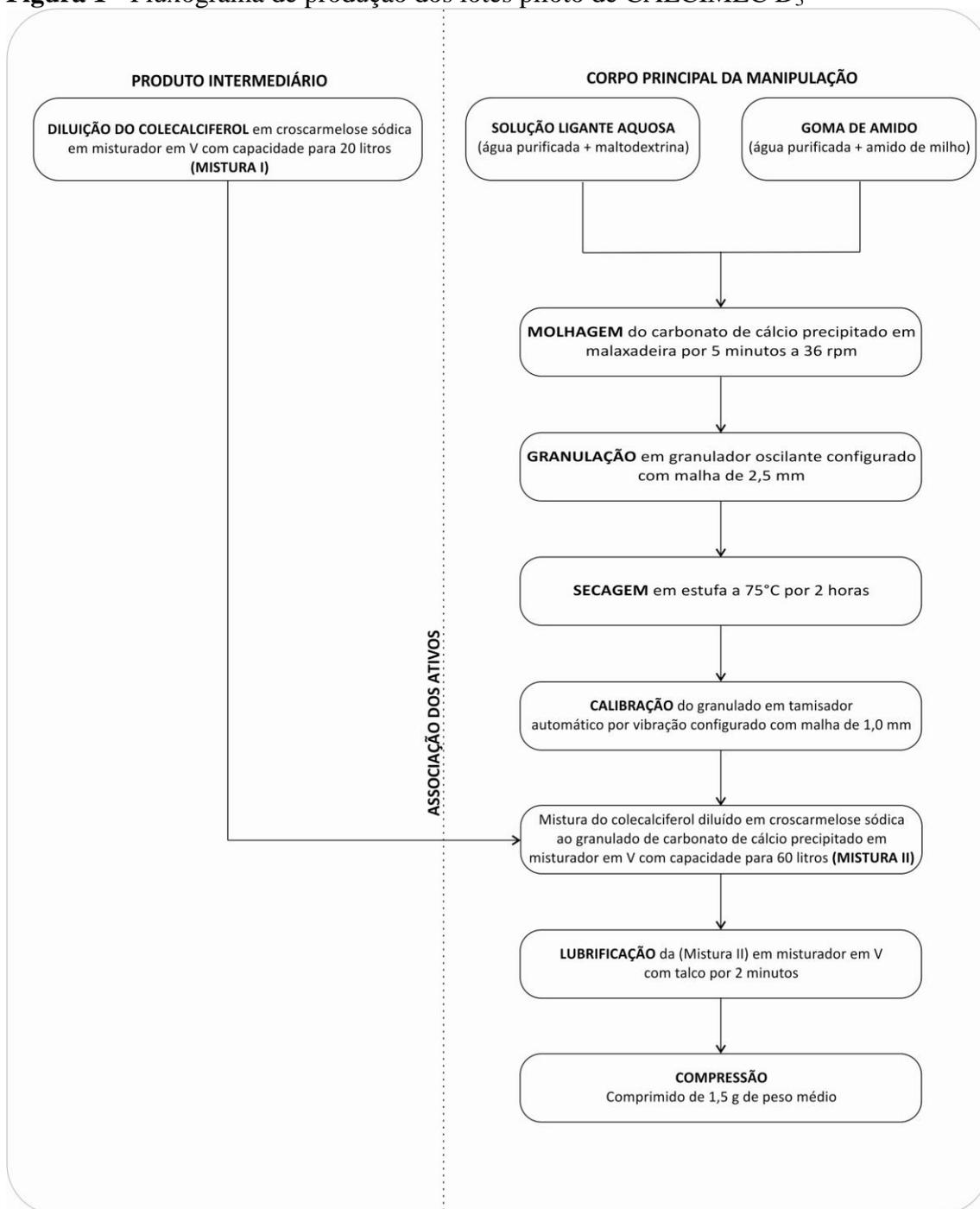
6.1. VISÃO PRODUTIVA DO CALCIMEC D₃[®] E ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS DE CONTROLE DE QUALIDADE

6.1.1. Produção dos comprimidos CALCIMEC D₃[®]

O processo produtivo dos lotes piloto do CALCIMEC D₃[®] foi realizado conforme metodologia de granulação prévia (granulação por via úmida) seguida de secagem, calibração, incorporação do segundo ativo, previamente diluído no desintegrante croscarmelose sódica, homogeneização e lubrificação conforme descrito na (figura 1).

Por suas propriedades físicas, características funcionais (fluidez e compressibilidade) e a solidez de suas partículas, o GCCP - IMEC[®] é indicado para processos de compressão em prensas de elevadas velocidades.

Figura 1 - Fluxograma de produção dos lotes piloto de CALCIMEC D₃[®]



6.2. MATERIAIS E MÉTODOS

A Tabela 1 relaciona os equipamentos utilizados na compressão do GCCP - IMEC®.

6.2.1. Materiais

Tabela 1 - Relação de equipamentos.

Descrição do Equipamento	Marca
Compressora rotativa de 16 punções	Lawes® 316
Jogo de punções oblongos de 18,0 x 7,0 mm	LEMAQ®
Inversor de frequência	WEG - CFW08

6.2.2. Métodos

6.2.2.1. Perfil de compactação do GCCP - IMEC®

Foi realizado um estudo para conhecer o perfil de compactação e a variação dos parâmetros de produção nas propriedades do comprimido. Também foi estudado o efeito da velocidade de rotação do platô da compressora na qualidade da forma sólida por tratar-se de um aspecto de enorme importância para o aumento de escala do processo de produção.

Prepararam-se comprimidos da fórmula padronizada em uma máquina compressora rotativa de 16 punções configurada com punções bicôncavas oblongas de 18,0 X 7,0 mm.

Determinou-se o perfil de compactação para forças de compressão diferentes a uma velocidade de rotação de 32 rpm e um peso de comprimido também constante (1,5g). Nas amostras coletadas em cada experimento foram determinados o peso médio, a altura, a dureza (força de ruptura) e o tempo de desintegração.

6.2.2.2. Parâmetros de produção do CALCIMEC D₃[®]

A força de ruptura do comprimido foi avaliada quando se aumentava a velocidade de rotação do platô da compressora a uma força de compressão e peso médio dos comprimidos constante.

6.2.2.3. Potencial de diluição do GCCP - IMEC[®]

O potencial de diluição é definido como a quantidade de IFA que permite preparar eficazmente comprimidos em uma mistura com excipientes. Devido à dificuldade de produzir comprimidos com colecalciferol, por sua baixa concentração na formulação (5 - 10 µg / comprimido), este IFA foi escolhido para avaliar o potencial de diluição do GCCP - IMEC[®].

6.2.2.4. Estudo de estabilidade acelerada do CALCIMEC D₃[®].

Para forma farmacêutica comprimido, armazenada em embalagem semipermeável o estudo de estabilidade acelerada deverá ser conduzido sob condições controladas de temperatura ($40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$) e umidade relativa - UR ($75\% \pm 5\%$) por um período de 6 meses. As análises deverão seguir um cronograma pré-estabelecido de três períodos T₀; T₁; e T₂ onde T₀ representa a data de incubação, T₁ representa uma análise intermediária, 90 dias após a data de incubação e T₂ representa o final do estudo, 180 dias após a data de incubação.

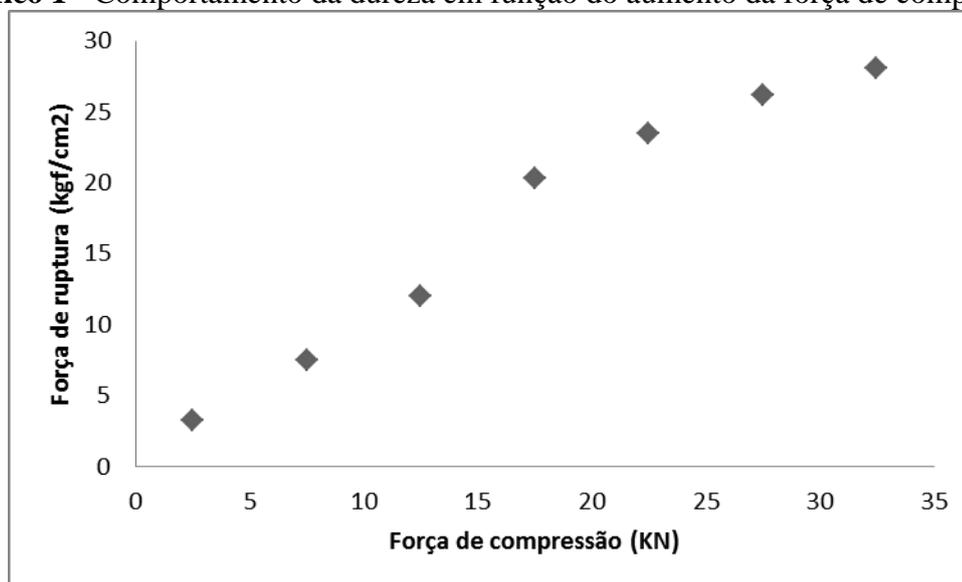
6.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observado, conforme (Tabela 2) que a dureza aumenta com a força de compressão aplicada, representação gráfica conforme (Gráfico 1) e que não houve variação significativa no peso médio dos comprimidos. Também não houve variação no tempo de desintegração em função do aumento da força de ruptura e nenhuma tendência à clivagem ou capping (“descabeçamento”) ou delaminação dos comprimidos em relação às forças de compressão empregadas.

Tabela 2 - Relação entre força de compressão e dureza.

Força de compressão - (kN)	Dureza (força de ruptura) - (kgf/cm ²)
2,5	3,2
7,5	7,5
12,5	12,0
17,5	20,3
22,5	23,5
27,5	26,2
32,5	28,1

Gráfico 1 - Comportamento da dureza em função do aumento da força de compressão



O incremento de rotação de 15 rpm para 99 rpm causou uma variação pequena no peso médio dos comprimidos (~ -2,5%) e diminuição na força de ruptura em 13%, entretanto, não houve variação significativa no tempo de desintegração e uma perda de peso insignificante

nos testes de friabilidade (~ 0,02%). A variação no peso médio dos comprimidos foi ignorada, visto que, encontra-se dentro da especificação farmacopeica ($\pm 5\%$ para comprimidos não revestidos maiores ou iguais 250 mg de peso médio), a diminuição na força de ruptura não foi encarada como um problema, pois já era prevista e a manteve-se acima de 20 kgf/cm^2 . Desta forma, o estudo de compactação verificou que os parâmetros de compressão (alta velocidade ~75 rpm e moderada força de compressão ~17,5 kN) devem ser aplicados otimizando a produtividade, diminuindo o custo de produção sem perda de qualidade do comprimido.

A média dos limites especificados na monografia de comprimido de colecalciferol associado a cálcio é 127,5% para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem para o colecalciferol (entre 90 e 165%), este valor é aceitável visto as condições desfavoráveis de estabilidade para este ativo. Desta forma, foi sugerido ao órgão regulador, ANVISA, o ajuste do valor de aceitação - VA de 15 para 45, a sugestão foi acatada e a especificação inserida em nosso laudo analítico. A uniformidade de conteúdo do colecalciferol no comprimido CALCIMEC D₃[®] mostrou-se satisfatória como pode ser observado na (Tabela 3).

Todos os parâmetros físico-químicos e microbiológicos foram analisados conforme metodologias descritas em farmacopeias ou compêndios oficiais.

Tabela 3 - Análise físico-química e microbiológica do CALCIMEC D₃[®] em seu pior caso, lote piloto 0050005.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA
Forma	Oblongo	Conforme	Desenvolvimento interno
Cor	Branca	Conforme	
Concavidade	Bicôncavo, ranhurado em uma das faces.	Conforme	
Comprimento	18,0 mm	Conforme	
Largura	7,0 mm	Conforme	
Aspecto	Isento de material estranho	Conforme	
Integridade do produto	Embalagem vedada	Conforme	
Desintegração	No máximo em 30 min.	5 min. 45s	Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 63
Dissolução de CaCO ₃	75% se dissolvem em no máximo 30 min.	98,2%	Método: Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 66 Especificação: USP 35 NF 30 - Pág. 1220
Dureza	≥ 3 kgf/cm ²	21,70	Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 62
Friabilidade	< 1,5 %	0,04%	Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 62
Peso médio	1500 mg ± 5,0 %	1467 mg	Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 59
Teor de CaCO ₃ (1250 mg)	Entre 92,5 e 107,5 %	101,8 %	Farmacopéia brasileira 4 º Ed. Parte II - Pág. 88.1
Teor de colecalciferol (200 UI ou 5µg)	Entre 90,0 e 165,0 %	147,5%	USP 35 NF 30 - Pág. 1220
Uniformidade de doses unitárias por variação de peso - CaCO ₃	VA < 15	5,2	Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 73
Uniformidade de doses unitárias por uniformidade de conteúdo - colecalciferol	VA < 45	19,9	Método: Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 73 Parâmetro: desenvolvimento interno acreditado pela ANVISA
Análise microbiológica (bactérias)	Máximo de 2000 UFC/g	0	Farmacopéia brasileira 5º Ed. Vol. 01 - Pág. 236 - 253
Análise microbiológica (fungos e leveduras)	Máximo de 200 UFC/g	< 10	
Pesquisa de patógenos	Ausência de: <i>Escherichia coli</i>	Ausente	

De acordo com os dados tubulados na (Tabela 4) podemos evidenciar que os principais parâmetros que sofreram alterações significativas foram: teor de colecalciferol, com velocidade de decaimento de 5,41%/mês e VA da uniformidade de conteúdo, também para o colecalciferol.

A alta velocidade de decaimento do teor de colecalciferol já era esperada, visto sua alta instabilidade (foto e termo sensibilidade). Entretanto, seu teor médio permaneceu dentro da especificação farmacopeica e mesmo apresentando uma taxa de decaimento total de 32,45%, ou seja, 22,45% maior que a aceitável pela Legislação brasileira, Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005, o órgão regulador, ANVISA, tomou essa taxa de decaimento como aceitável. Pois, no momento de incubação (T_0) a especificação farmacopeica permite que o teor esteja acima de 10% do declarado (165%). Em relação ao decaimento do VA para uniformidade de dose é uma consequência matemática do decaimento da concentração de colecalciferol.

Tabela 4 - Estudo de estabilidade acelerada do CALCIMEC D₃[®] (Lote: 0050005).

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADOS		
		T ₀ - Incubação	T ₁ - 3 meses	T ₂ - 6 meses
Forma	Oblongo	Conforme	Conforme	Conforme
Cor	Branca	Conforme	Conforme	Conforme
Concavidade	Bicôncavo, ranhurado em uma das faces.	Conforme	Conforme	Conforme
Comprimento	18,0 mm	Conforme	Conforme	Conforme
Largura	7,0 mm	Conforme	Conforme	Conforme
Aspecto	Isento de material estranho	Conforme	Conforme	Conforme
Integridade do produto	Embalagem vedada	Conforme	Conforme	Conforme
Desintegração	No máximo em 30 min.	5 min. 45s	5 min. 3s	4 min. 22s
Dissolução de CaCO ₃	75% se dissolvem em no máximo 30 min.	98,2%	99,44%	99,36%
Dureza	≥ 3 kgf/cm ²	21,70	20,10	18,33
Friabilidade	< 1,5 %	0,04%	0,08%	0,13%
Peso médio	1500 mg ± 5,0 %	1467 mg	1482,41 mg	1498,86 mg
Teor de CaCO ₃ (1250 mg)	Entre 92,5 e 107,5 %	101,8 %	101,4 %	102,6 %
Teor de colecalciferol (200 UI ou 5µg)	Entre 90,0 e 165,0 %	147,5%	138,65%	115,05%
Uniformidade de doses unitárias por variação de peso - CaCO ₃	VA < 15	5,2	5,8	5,5
Uniformidade de doses unitárias por uniformidade de conteúdo - colecalciferol	VA < 45	19,9	13,85	5,6
Análise microbiológica (bactérias)	Máximo de 2000 UFC/g	0	< 5	< 5
Análise microbiológica (fungos e leveduras)	Máximo de 200 UFC/g	< 10	< 10	< 10
Pesquisa de patógenos	Ausência de: <i>Escherichia coli</i>	Ausente	Ausente	Ausente

Conclusão

7. CONCLUSÃO

O planejamento fatorial se mostrou uma ferramenta bastante eficaz na visualização e na comparação dos resultados de um desenvolvimento farmacotécnico. Esses resultados evidenciados levaram à definição de uma formulação com concentrações otimizadas de aglutinante e desintegrantes com economia e desempenho, sobretudo com o indicativo do tempo de desintegração do CALCIMEC D₃[®].

A caracterização física do granulado obtido a partir do carbonato de cálcio precipitado (GCCP - IMEC[®]) mostrou que a utilização de técnicas compendiais, granulação prévia (granulação por via úmida), e matérias-primas de baixo custo, carbonato de cálcio precipitado, associadas aos mais atuais critérios nacionais e internacionais de estabilidade, planejamento, segurança, eficácia e rastreabilidade pode ser uma alternativa produtiva em relação a utilização de coprocessados de “alta funcionalidade” ou “multifuncionais”.

Os ensaios de controle de qualidade físico-químicos e microbiológico bem como as análises de processo e o estudo de estabilidade acelerado comprovaram a qualidade farmacotécnica do CALCIMEC D₃[®].

Esses resultados permitem afirmar que o CALCIMEC D₃[®] apresenta uma qualidade satisfatória, e poderá contribuir para o maior acesso da população a uma fonte de cálcio.

Perspectivas

8. PERSPECTIVAS

Validar metodologia analítica de teor de cálcio no ensaio de dissolução através do Método por fotometria de chama uma vez que a técnica farmacopeica, Espectrofotometria por absorção atômica é cara e dispendiosa.

Avaliação dos aspectos biofarmacotécnicos do CALCIMEC D₃[®] mesmo que de maneira unilateral, visto que essa classe medicamentosa, Medicamentos Específicos, não têm padrões de referência.

Referências Bibliográficas

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**, 8ª ed., Porto alegre: Ed. Artmed, 2007.

AVENELL, A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, 2011. Art. No. CD000227.

BARROS, B. N.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos**, 4ª. Ed. Bookman: Porto Alegre, INBN 978-85-7780-652-2, 2010. 414 p.

BERGMAN, G.J. et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, Newbury, v. 26, n. 5, p.1193-1201, 2010.

BOCALINI, D.S. Strength training preserves the bone mineral density of postmenopausal women without hormone replacement therapy. **Journal of Aging and Health**, [Newbury Park], v. 21, n. 3, p. 519-527, Jun. 2009.

BONAIUTI, D. et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, 2011. Art. No. CD000333.

BRUNNER, R.L. et al. Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 108, n. 9, p. 1472-1479, Sep. 2008.

C. MORETON, "Functionality and Performance of Excipients in a Quality-by-Design World: parts 1-6", **a series of papers published in each issue of vol. 12 of American Pharmaceutical Review** (2009).

CAMPOS, L.M.A., LIPHAUS, B.L., SILVA, C.A.A, PEREIRA, R.M.R., Osteoporose na infância e adolescência. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 481-488, 2003.

CHONG, T. H., SHEIKHOLESLAMI, R. Thermodynamics and kinetics for mixed calcium carbonate and calcium sulfate precipitation. **Chemical Engineering Science**, v. 56, n. 18, p. 5391-5400, september 2001.

CUMMINGS, S.R.; MELTON, L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **Lancet**, London, v. 359, n. 9319, p. 1761–1767, May 2002.

FLEURENCE, R.L.; IGLESIAS, C.P.; JOHNSON, J.M. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v. 25, n. 11, p. 913-933, 2007.

FRANCIS, R.M. et al. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, [Oxford], v. 99, n. 6, p. 355-363, Jun. 2006.

GADELHA, C.A.G., Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. **Revista Saúde Pública**, n. 40, p.11-23, 2006.

GIRON, D.; GOLDBRONN, C.; MUTZ, M.; PFEFFER, S.; PIECHO, P.; SCHWAB, P. Solid state characterization of pharmaceutical hydrates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 453 – 465, 2002.

IGLESIAS, C.P.; MANCA, A.; TORGERSON, D.J. The health-related quality of life and cost implications of falls in elderly women. **Osteoporosis International**, London, v. 20, n. 6, p. 869-878, Jun. 2009.

J. KIKUTA and N. KIMATORI, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(3), 343-345 (1994).

JOHANSEN, A., SCHAEFER, T.; Effects of physical properties of powder particles on binder liquid requirement and agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n. 14, p. 135-147, 2001.

JOHANSEN, A., SCHAEFER, T.; Effects of physical properties of powder particles on binder liquid requirement and agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n. 14, p. 135-147, 2001.

LIMA, E.M., Propriedades Reológicas aplicáveis à tecnologia das formas farmacêuticas sólidas, **Fármacos & Medicamentos**, Ano I, n. 4, p. 20-30, mai / jun, 2000.

LIPPUNER, K. et al. Fracture hospitalizations between years 2000 and 2007 in Switzerland: a trend analysis. **Osteoporosis International**, London, 2010 Dec 9. Epub ahead of print.

LIPS, P. et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 73, n. 3, p. 277-285, Sep. 2010.

MAKI, K.C., Improved calcium absorption from a newly formulated beverage compared with a calcium carbonate tablet, **Nutrition Research**, n. 22, p. 1163 - 1176, 2002.

MARTYN, S.T.; JAMES, M.; CARROLL, S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. **Bone**, New York, v. 43, n. 3, p. 521-531, Sep. 2008.

MCCLOSKEY, E. Preventing osteoporotic fractures in older people. **Practitioner**, London, v. 255, n. 1736, p. 19-22, 2-3, Jan. 2011.

MCTIERNAN, A. et al. Low-fat, increased fruit, vegetable, and grain dietary pattern, fractures, and bone mineral density: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 89, n. 6, p. 1864-1876, Apr. 2009.

MOAYYERI, A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. **Annals of Epidemiology**, New York, n. 18, p. 827-835, Nov. 2008.

MONTGOMERY, D.C. **Design and analysis of experiments**. 7. ed. Nova York: John Wiley & Sons, 2004.

NEVES, C. F. C.; SCHVARTZMAN, M. M. A. M; JORDÃO, E. Técnica para seleção de variáveis aplicada à separação de gases. **Química Nova**, v. 25, n.2, p.327-329, 2002.

NUNES, L.C.C., SANTANA, A.K.M., SOARES SOBRINHO, J.L., ROCA, M.F.L., CUNHA FILHO, M.S.S., ALENCAR, J.R.B., ROLIM NETO, P.J., **Cálcio a partir de concha de ostras: Tecnologia de obtenção de comprimidos e biodisponibilidade comparativa**. Acta Scientiarum, v.28, n.1, 2006.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Tecnologia farmacêutica e Farmácia Galénica**, 3ª ed., vol. I, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.

QUESADA GÓMEZ, J.M. et al. Calcium citrate and vitamin D in the treatment of osteoporosis. **Clinical Drug Investigation**, Mairangi Bay, v. 31, n. 5, p. 285-298, 2011.

ROUX, C. et al. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. **Current Medical Research and Opinion**, Newbury, v. 24, n. 5, p. 1363-1370, May 2008.

SALOVAARA, K. et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. **Journal of Bone and Mineral Research**, Washington, DC, v. 25, n. 7, p. 1487-1495, Jul. 2010.

SANTOMASO, A.; LAZZARO, P.; CANU, P. Powder flowability and density ratios: the impact of granules packing. **Chemical Engineering Science**. v. 58, p. 2857 – 2874, 2003.

SHETH, B. B.; BANDELIN, F. J.; SHANGRAW, R. F. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**, New York: Marcel Dekker, Inc, 1980, v. 1, p. 109 – 185.

SIRIS, E.S.; BAIM, S.; NATTIV, A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. **Postgraduate Medicine**, New York, v. 122, n. 1, p. 82-90, Jan. 2010.

SLATOPOLSKY, E., Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 3, p. 157 - 161, 1986.

SPANGLER, M. et al. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Bethesda, v. 68, n. 4, p. 309-318, Feb. 2011.

STANIFORD, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 14, p. 208-21.

VESTERGAARD, P.; MOSEKILDE, L.; LANGDAHL, B. Fracture prevention in postmenopausal women (updated). **BMJ Clinical Evidence**, London, p. ii: 1109, 2007 Sep 1. Web publication date: 03 Feb 2010 (based on June 2009 search). Acesso em: 01 abr. 2011.

VILA JATO, J. L. **Tecnología Farmacêutica: Formas farmacêuticas**, vol. II, Madrid: Ed. Sintesis, 1997.

WANNMACHER, L. A eficácia de cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas ósseas. **Farmacoterapia Baseada em Evidência: Temas selecionados**, Brasília, DF, v. 2, n. 10, 2005. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/temas>>. Acesso em: 03 jul. 2009.

WELLS, J. I.; **Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances**, John Wiley & Sons: New York, 1988.

WOOLF, A.D.; PFLEGER, B. Burden of osteoporosis and fractures in developing countries. *Curr. Osteoporos Rep.*, Philadelphia ,v. 3, n. 3, p. 84-91, 2005.

XIANG, L., XIANG, Y., WANG, Z. G., JIN, Y. Influence of chemical additives on the formation of super-fine calcium carbonate. *Powder Technology*, v. 126, n. 2, p. 129-133, July 2002.