



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

LUCAS FERNANDO DE QUEIROZ SANTOS SANTANA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE UMA FORMULAÇÃO DE
COMPRIMIDO COM ASSOCIAÇÃO DE FOSFATO DE CÁLCIO E ÓXIDO DE
MAGNÉSIO**

RECIFE-PE

2023

LUCAS FERNANDO DE QUEIROZ SANTOS SANTANA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE UMA FORMULAÇÃO DE
COMPRIMIDO COM ASSOCIAÇÃO DE FOSFATO DE CÁLCIO E ÓXIDO DE
MAGNÉSIO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
disciplina de TCC 2 como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Co-orientador: MSc. Widson Michael dos Santos

RECIFE-PE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santana, Lucas Fernando de Queiroz Santos.

Obtenção e caracterização física de uma formulação de comprimido com associação de fosfato de cálcio e óxido de magnésio. / Lucas Fernando de Queiroz Santos Santana. - Recife, 2023.

44p. : il., tab.

Orientador(a): Pedro Jose Rolim Neto

Cooorientador(a): Widson Michael dos Santos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. Desenvolvimento de Medicamentos. 2. Tecnologia farmacêutica. 3. Inovação terapêutica. 4. Suplementos minerais. 5. Sistemas de liberação. I. Rolim Neto, Pedro Jose. (Orientação). II. Santos, Widson Michael dos. (Cooorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

LUCAS FERNANDO DE QUEIROZ SANTOS SANTANA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE UMA FORMULAÇÃO DE
COMPRIMIDO COM ASSOCIAÇÃO DE FOSFATO DE CÁLCIO E ÓXIDO DE
MAGNÉSIO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
disciplina de TCC 2 como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 04/05/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Profª Dra. Myla Lôbo de Souza (Examinador 1)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof Msc. Maria Joanellys dos Santos Lima (Examinador 2)

Universidade Federal de Pernambuco

Msc. Laysa Creusa Paes Barreto Barros Silva (Suplente)

Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Depois de anos de estudos e muitas noites de trabalho árduo, finalmente estou aqui para agradecer a todos que me ajudaram nessa jornada incrível. Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por me guiar e iluminar meus caminhos durante essa jornada. Sem Sua ajuda, nada disso seria possível.

Mas, como todo projeto, havia momentos em que eu me sentia desmotivado e desanimado. Foi nesses momentos que pude contar com o apoio incondicional da minha família, que sempre esteve ao meu lado, incentivando-me e dando-me a força que eu precisava para continuar. A minha mãe, em especial, foi meu pilar de força, sempre me dando palavras de encorajamento e mostrando-me que eu era capaz de alcançar meus objetivos. Agradeço também a minhas irmãs, Brunna e Cris, por serem as melhores irmãs que alguém poderia ter e por me incentivarem a perseguir meus sonhos.

Além disso, tive a sorte de ter amigos incríveis que estiveram comigo nessa jornada. No Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM), tive a oportunidade de trabalhar com pessoas incríveis, como Mylla, Joanellys e Widson, que me ajudaram em todos os momentos e me incentivaram a nunca desistir.

Mas não foram apenas os amigos do LTM que me ajudaram. Tive a sorte de ter amigos incríveis em toda a graduação, como Jullyenne (Jú), Henrique (Kike) e Marília (Mary), que me apoiaram em todos os momentos e nunca deixaram de acreditar em mim.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Pedro Rolim, que me guiou com maestria durante todo o processo do trabalho de conclusão de curso. Sua sabedoria e paciência foram fundamentais para que eu pudesse concluir esse projeto com excelência.

Não posso deixar de agradecer também à Universidade Federal de Pernambuco, que me proporcionou uma das melhores experiências acadêmicas da minha vida. Foi graças a essa instituição que pude ter acesso a conhecimentos e experiências que mudaram a minha vida. Ao LAPON, por fornecer as matérias-primas essenciais para o desenvolvimento do meu trabalho.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os professores da graduação, em especial ao Prof. Alexandre Goes e à Prof. Beate, por me ensinarem a importância da dedicação e do comprometimento. E a todos que direta ou indiretamente me ajudaram nesta jornada.

Não há palavras suficientes para expressar minha gratidão a todos vocês. Meu trabalho de conclusão de curso não seria possível sem cada um de vocês, e eu nunca esquecerei a ajuda e o apoio que recebi. Muito obrigado!

"Você tem o poder dentro de você, você só precisa descobrir seu potencial."

Mestres do Universo (1983)

RESUMO

O cálcio e o magnésio têm papel fundamental em diversos processos metabólicos, sobretudo na manutenção da saúde óssea. Os suplementos minerais têm surgido como uma alternativa para manter os níveis plasmáticos destes minerais dentro de uma faixa aceitável, sendo amplamente utilizados pela população em diferentes faixas etárias. Frequentemente, os pacientes que fazem uso desses suplementos já apresentam uma dieta deficiente desses minerais que proporcionam uma ingestão menor do que a recomendada ou já apresentam comorbidades que naturalmente diminuem os níveis destes metais no organismo. Os comprimidos disponíveis no mercado apresentam liberação imediata dos ativos promovendo picos plasmáticos que podem acarretar em diversas alterações metabólicas deletérias como: doença renal e maior incidência de doenças cardiovasculares. Uma das alternativas para evitar esses efeitos adversos é incorporar os ativos da formulação em um sistema monolítico de liberação prolongada. Este tipo de comprimido, ao ser ingerido, irá formar um hidrogel que irá liberar vagarosamente pequenas quantidades do mineral por difusão e logo em seguida por erosão. Desta forma, o paciente irá atingir a dose diária recomendada, diminuindo os efeitos adversos e aumentando a adesão ao tratamento. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo apresentar um sistema monolítico de liberação prolongada de suplemento mineral a partir de uma matriz hidrofílica de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Os comprimidos foram obtidos por compressão em via úmida. Inicialmente foram feitos grânulos com o pó da formulação utilizando etanol 80% v/v como líquido de molhagem. Foram testados os parâmetros que refletem as propriedades de fluxo tanto da formulação em pó e em grânulo e em todos os parâmetros a formulação granulada apresentou melhor fluxo. Este processo levou a uma diminuição no tempo de escoamento e a formação do ângulo de repouso. No controle de qualidade dos comprimidos, o peso médio foi de 1023 mg \pm 0,02, a perda de massa no teste de friabilidade foi de 0,11 % e a dureza média foi de 14,3N. Estes valores revelam que a formulação se encontra dentro de todos os parâmetros determinados para o controle de qualidade de uma formulação sólida oral. Levando em consideração esses resultados, fica evidente que a granulação por meio do aumento do tamanho de partícula permitiu um excelente fluxo a formulação. Os comprimidos obtidos apresentaram excelentes padrões de compressibilidade. Se fazem necessários mais estudos para determinar a eficiência do polímero e a taxa de liberação dos IFAs.

Palavras – chave: Suplemento alimentar, liberação prolongada, granulação, matriz hidrofílica, HPMC.

ABSTRACT

Calcium and magnesium play a fundamental role in several metabolic processes, especially in maintaining bone health. Mineral supplements have emerged as an alternative to maintain plasma levels of these minerals within an acceptable range, being widely used by the population in different age groups. Often, patients who use these supplements already have a deficient diet of these minerals that provide a lower than recommended intake or already have comorbidities that naturally reduce the levels of these metals in the body. The pills available on the market present immediate release of actives promoting plasma peaks that can lead to several deleterious metabolic alterations such as: kidney disease and higher incidence of cardiovascular diseases. One of the alternatives to avoid these adverse effects is to incorporate the formulation's actives in a monolithic prolonged release system. This type of pill, when ingested, will form a hydrogel that will slowly release small amounts of the mineral by diffusion and then by erosion. In this way, the patient will reach the recommended daily dose, reducing adverse effects and increasing adherence to treatment. In this context, the present study aims to present a monolithic system of prolonged release of mineral supplement from a hydrophilic matrix of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). The tablets were obtained by wet compression. Initially granules were made with the formulation powder using ethanol 80% v/v as wetting liquid. The parameters that reflect the flow properties of both the powder and granule formulation were tested and in all parameters the granular formulation showed better flow. This process led to a decrease in flow time and the formation of the angle of repose. In the quality control of the tablets, the average weight was 1023 mg \pm 0.02, the loss of mass in the friability test was 0.11% and the average hardness was 14.3N. These values reveal that the formulation is within all parameters determined for the quality control of a solid oral formulation.

Keywords: Food supplement, extended release, hydrophilic matrix, HPMC.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas e Técnicas
DRC	Doença Renal Crônica
EC	Etilcelulose
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FB	Farmacopeia Brasileira
FF	Forma Farmacêutica
FFSO	Forma Farmacêutica Sólida Oral
FH	Fator de Hausner
HCl	Ácido Clorídrico
HPMC	Hidroxipropil Metilcelulose
ICC	Índice de Compressibilidade de Carr
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IL-6	Interleucina 6
IN	Instrução Normativa
IOF	International Osteoporosis Foundation
KCl	Cloreto de Potássio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEG	Polietilenoglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
PTH	Paratormônio
TGI	Trato Gastrointestinal

LISTA DE SÍMBOLOS

mg/dia	Miligramas ao dia
mg	Miligramas
%	Porcentagem
mm	Milímetros
n°	Número
UI	Unidade Internacional
h	Horas
g	Gramas
min	Minutos
s	Segundos
±	Mais ou menos
v	Volume
mL	Mililitros
µm	Micrômetros
m _f	Massa final
m _i	Massa inicial
d _A	Densidade aparente
d _C	Densidade compactada
m	Massa
v ₀	Volume inicial
v _f	Volume final
°C	Grau Celsius
K ⁺	Íon potássio
N	Normalidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metabolismo do cálcio no organismo.....	16
Figura 2 – Sistema de liberação prolongada de matriz hidrofílica.....	21
Figura 3 – Sistema monolítico de liberação prolongada de matriz hidrofóbica.....	22
Figura 4: Esquema de representação da obtenção de comprimidos por via seca e Via úmida.....	24
Figura 5: Representação esquemática do processo de extrusão em uma granuladora (<i>sieve extruder</i>).....	27
Figura 6 - Teste de escoamento da formulação em pó.....	31
Figura 7 – Extrusão da massa úmida da formulação.....	33
Figura 8 – Fração dos grânulos para a abertura de 650 μm	34
Figura 9 – Ângulo de repouso da formulação em grânulos.....	35
Figura 10 – Comprimidos obtidos a partir da F2.....	36
Figura 11 – Resultados de peso médio dos comprimidos obtidos na formulação.....	37
Figura 12 – Valores obtidos no teste de dureza na F2.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formulações testadas: Descrição dos componentes e suas respectivas proporções	26
Tabela 2 – Parâmetros micromeríticos das formulações 1, 2 e 3 (pó).....	32
Tabela 3 – Estimativa das propriedades de fluxo de acordo com os valores de Fator de Hausner (FH) e Índice de Compressibilidade de Carr (ICC).....	32
Tabela 4 – Massa retida nas malhas do Tamisador Bertel® nesta formulação.....	34
Tabela 5 – Resultados para os parâmetros micromeríticos da formulação 2 granulada.....	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	Suplementos orais de cálcio.....	16
3.2	Ingestão Diária Recomendada (IDR) de cálcio	16
3.3	Indicações clínicas da suplementação de cálcio.....	17
3.3.1	Efeitos adversos da suplementação oral de cálcio	17
3.4	Suplementos orais de magnésio	18
3.5	Ingestão Diária Recomendada (IDR) de magnésio	18
3.5.1	Indicações clínicas da suplementação de magnésio	18
3.5.2	Associação do magnésio com o cálcio na mesma forma farmacêutica	19
3.6	Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Prolongada como alternativa para redução de efeitos adversos da suplementação desses minerais	19
3.7	Sistemas matriciais de liberação prolongada	21
3.8	Aplicação do polímero HPMC como matriz para liberação prolongada	22
3.9	Técnicas de obtenção de comprimidos: via seca <i>versus</i> granulação por via úmida	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1	MATERIAIS	25
4.2	MÉTODOS	25
4.2.1	Avaliação reológica da mistura de pós	25
4.2.2	Granulação por via úmida	26
4.2.3	Caracterização dos grânulos.....	28
4.2.4	Obtenção dos comprimidos de liberação prolongada	29
4.2.5	Caracterização dos Comprimidos.....	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1	Avaliação dos parâmetros de fluxo das formulações de pós e grânulos	31
5.2	Caracterização dos grânulos.....	33
5.3	Caracterização dos comprimidos	36
6	CONCLUSÃO	39
7	PERSPECTIVAS	40
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 INTRODUÇÃO

O cálcio é um elemento essencial para o funcionamento do organismo. Esse mineral participa de diversos processos celulares e metabólicos como: sinalizador celular, contração muscular, intermediário da coagulação, constituinte da matriz mineral que compõe o osso, entre outras funções. Diversas patologias estão associadas a níveis diminuídos deste elemento na corrente sanguínea como osteoporose, rigidez muscular e dificuldade de coagulação. Sua carência está frequentemente associada a alimentação deficiente em vegetais verdes e derivados lácteos, uma vez que essas são as principais fontes de obtenção deste elemento (FENNEMA; DAMODARAN; PARKIN, 2017; SCHIEFERDECKER; THIEME; HAUSCHILD, 2016). Para pacientes que apresentam deficiência de cálcio é indicada a suplementação de cálcio, visto que o suplemento mineral irá repor o déficit tornando os níveis de cálcio aceitáveis. Além disso, indivíduos que não apresentam comorbidades, mas não têm uma ingestão diária dentro dos níveis recomendados podem fazer suplementação de forma preventiva (FARIAS; LIBÓRIO LAGO; CLARÊNCIO, 2016).

A ingestão de macro e micronutrientes é marcada pela necessidade que o indivíduo vai apresentar de acordo com variáveis como: idade, sexo, e comorbidades que o indivíduo possa apresentar. Os nutrientes devem ser obtidos através da dieta e cada um vai apresentar um índice diário recomendado. Para o cálcio o valor recomendado para ingestão diária é de 1000 mg/dia, foi feito um estudo em adolescentes sendo verificada uma ingestão de 540mg desse metal por dia estando abaixo da ingestão diária recomendada. A média de ingestão diária pelos brasileiros é de aproximadamente 600mg/dia, estando abaixo do recomendado tornando a população mais susceptível aos transtornos envolvidos na deficiência deste nutriente (COSTA et al., 2021).

Os suplementos disponíveis no mercado são em sua maioria de liberação imediata, com isso altas doses de cálcio são liberadas no intestino. Esse íon apresenta baixa solubilidade e afinidade por íons hidróxido formando um composto insolúvel denominado hidróxido de cálcio. Devido a limitação de absorção o que não é absorvido forma precipitados que parecem estar associados a quadros clínicos de constipação, dor abdominal e outras alterações digestivas (ANZUATEGUI et al., 2008). A suplementação de cálcio faz com que os níveis plasmáticos desse mineral aumentem consideravelmente. Sendo assim, quando isso é feito por longos períodos esse cálcio pode provocar algumas patologias resultantes da calcificação de estruturas como vasos sanguíneos e formação de cálculos renais levando a complicações graves (COIMBRA DE MENDONÇA et al., 2020).

Uma das formas de minimizar os impactos desta suplementação é evitar que haja picos deste mineral no sangue. Isto é possível a partir de um sistema de liberação prolongada de cálcio. Este sistema deve ser capaz de manter a substância ativa dentro de uma janela terapêutica, sem picos de concentração, reduzindo os possíveis efeitos adversos. O comprimido após ingerido libera de forma contínua pequenas quantidades da substância ativa ((ALENCAR et al., 2018). Este sistema pode ser obtido a partir da obtenção de sistemas monolíticos associados à polímeros moduladores de liberação. Este sistema consiste em uma forma farmacêutica sólida de uso oral (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

O magnésio é um mineral importantíssimo para a manutenção da homeostase em diversas etapas do metabolismo. A hipomagnesemia está fortemente associada a alterações como fragilidade dos cristais de hidroxiapatita no osso, diminuição da produção de osteoblastos e aumento da atividade de osteoclastos levando a um desequilíbrio da homeostase do osso. Além disso, este quadro está intimamente ligado com mecanismos pró-inflamatórios que levam a fragilidade óssea. Desta forma, é fulcral que os seus níveis estejam em valores aceitáveis e indica uma excelente associação com o cálcio em suplemento mineral (CUNHA et al., 2011)

Assim como o cálcio, o magnésio apresenta uma ingestão pela população ainda menor. O magnésio está disponível em vegetais folhosos principalmente visto que está associado a molécula de clorofila. Esta molécula é componente fundamental para o metabolismo vegetal (MÓGOR et al., 2013). O consumo crescente de alimentos ultraprocessados pode ser uma explicação plausível para a baixa ingestão de Magnésio (CANELLA et al., 2018). O uso desses alimentos no cotidiano é crescente e por não estarem em natura, muitos desses alimentos apresentam baixo valor nutricional por terem baixo teor de minerais como o magnésio. Como consequência, os indivíduos tendem a apresentar carência desse mineral percorrendo com alterações musculares e ósseas (COSTA et al., 2021; CUNHA et al., 2011).

Verificada a importância da manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio e magnésio, este trabalho teve como objetivo obter e realizar a caracterização física de uma formulação de comprimido de liberação prolongada de cálcio e magnésio, utilizando um polímero hidrofílico como modulador de liberação. Foram aplicadas técnicas de tecnologia farmacêutica para obtenção do sistema monolítico de liberação prolongada.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Obter e realizar a caracterização física de uma formulação de comprimidos de liberação prolongada, composta pela associação de fosfato de cálcio e óxido de magnésio, visando sua utilização como suplemento mineral.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter uma formulação de pós contendo fosfato de cálcio e óxido de magnésio como Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), juntamente com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como polímero modulador de liberação.
- Caracterizar a formulação de pós mediante propriedades de fluxo e compactação a partir da avaliação dos parâmetros micromeríticos.
- Realizar a granulação da formulação de pós por via úmida.
- Realizar a caracterização dos grânulos obtidos de acordo com as propriedades de fluxo e compactação.
- Obter os comprimidos de liberação prolongada através da compressão dos grânulos.
- Caracterizar os comprimidos obtidos de acordo com os parâmetros exigidos pela Farmacopeia Brasileira.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

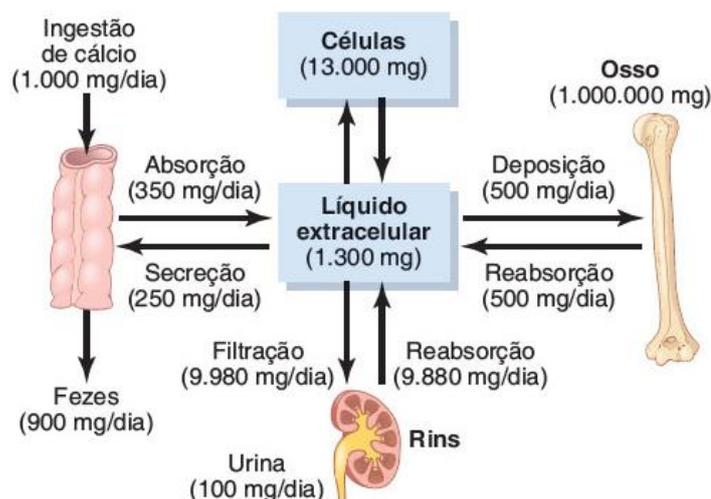
3.1 Suplementos orais de cálcio

Os suplementos alimentares são importantes fontes de nutrição em diferentes fases da vida do indivíduo. Esses sistemas fornecem em formas farmacêuticas orais quantidades diárias de diversos nutrientes presentes na formulação. Atualmente os suplementos alimentares são aplicados em diferentes faixas etárias baseados na necessidade de cada indivíduo. Os suplementos de cálcio são encontrados em cápsulas gelatinosas moles ou em cápsulas duras, sejam em formulações industrializadas ou extemporâneas sendo a maioria dessas formulações de liberação imediata (MALPELI et al., 2012; VASCONCELOS, 2021).

3.2 Ingestão Diária Recomendada (IDR) de cálcio

A ingestão diária de cálcio tem como objetivo manter os níveis deste mineral em valores aceitáveis pra a manutenção da homeostase no organismo. Assim como outros minerais, deve haver um equilíbrio entre o que é ingerido e o que é efetivamente absorvido. Estudos relatam que a estimativa para o IDR de cálcio é de 1000 mg a 1300 mg. Esse valor pode variar de acordo com idade, sexo e alterações patológicas que o paciente possa apresentar. E a principal fonte desse mineral deve ser através da alimentação (MALPELI et al., 2012). A figura 1 demonstra o resumo do metabolismo do cálcio no organismo.

Figura 1 – Metabolismo do cálcio no organismo.



Fonte: site Eu médico residente.¹

¹ Disponível em: <https://www.eumedicoresidente.com.br/post/fisiologia-ptd-calcio-vitamina-d>

3.3 Indicações clínicas da suplementação de cálcio

Os suplementos de cálcio são amplamente prescritos na clínica visto que é uma forma eficaz de manter os níveis desse mineral em valores aceitáveis. Indivíduos saudáveis, porém, que não apresentam alimentação rica em fontes de cálcio são um público. Pacientes que apresentam osteoporose, raquitismo, ou até mesmo atletas de alta performance. Pode ser indicado ainda para lactantes e adolescentes devido ao intenso crescimento ósseo (MALPELI *et al.*, 2012; VASCONCELOS, 2021).

3.3.1 Efeitos adversos da suplementação oral de cálcio

Suplementos a base deste mineral podem induzir efeitos adversos que podem variar de leves a graves. As principais manifestações são no trato gastrointestinal, urinário e, principalmente, cardiovascular. Devido o pH alcalino, os íons cálcio tendem a precipitar como hidróxidos ou formar sabões que levam à constipação, dispepsia e flatulências. Isso se deve a liberação imediata de uma grande quantidade de cálcio no trato gastrointestinal (BOLLAND; GREY; REID, 2013; VAVRUSOVA; LIANG; SKIBSTED, 2014).

Uma importante alteração do trato urinário é o aparecimento de nefrolitíase. Isso ocorre devido à supersaturação de minerais na urina. Os cristais mais frequentes são a base de cálcio principalmente oxalato de cálcio e fosfato de cálcio (GOUVEIA *et al.*, 2012). Em pacientes com hipercalcúria, a suplementação de cálcio pode levar ao aumento da sua excreção em até 20% (BARGAGLI *et al.*, 2021; LETAVERNIER; DAUDON, 2018).

Um estudo com 1471 mulheres em fase de pós-menopausa avaliou os efeitos da suplementação de cálcio. Elas foram divididas em dois grupos, um grupo recebeu suplementação de 1g de citrato de cálcio e o outro grupo recebeu placebo. Foram avaliados os eventos cardiovasculares num período de cinco anos. Foi verificado que a taxa de infarto foi maior com o grupo das pacientes tratadas (BOLLAND *et al.*, 2008). Em 2010, foi publicado por Bolland e colaboradores uma metanálise na qual só foram incluídos estudos randomizados,

controlados por placebo, tendo mais de doze mil pacientes, mostrou aumento da taxa de infarto. O estudo foi realizado levando em consideração pacientes com idade igual ou superior a 40 anos, que ingeriram uma quantidade ≥ 500 mg de cálcio por dia. Em um dos estudos mais da metade dos pacientes estudados apresentaram infarto agudo do miocárdio. A taxa de risco foi de 1,31, intervalo de confiança de 95% 1,02 a 1,67, $P = 0,035$ (BOLLAND; GREY; REID, 2013; BORBA; RAMOS; BIANCHET, 2011).

3.4 Suplementos orais de magnésio

O magnésio é um cátion abundante no meio intracelular. Em adultos, as quantidades podem variar entre 20 e 28 g, dos quais 60% são encontrados nos ossos e 30% nos compartimentos intracelulares. A presença desse mineral é fundamental para o balanço eletrolítico, síntese proteica, lipídica e de ácidos nucleicos, neurotransmissão, contração muscular, entre outros (FLOEGE et al., 2015; RONDANELLI et al., 2021). Esse mineral pode ser encontrado em diversos vegetais, estando presente em maior quantidade nos verdes folhosos devido a sua presença na molécula da clorofila. Contudo, a maioria dos indivíduos acaba não ingerindo a quantidade diária recomendada devido o intenso consumo dos alimentos processados. Os baixos níveis de magnésio no organismo podem estar associados a diversos problemas, por isso, sua suplementação é fundamental (CASTIGLIONI et al., 2013; DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

3.5 Ingestão Diária Recomendada (IDR) de magnésio

A IDR de Magnésio também varia de acordo com a idade, sexo e estado nutricional. Para mulheres, varia entre 310 e 360 mg e, para homens, varia entre 400 e 420 mg (CARRERA JULIÁ et al., 2021). No Brasil, a ANVISA estabelece que os suplementos à base de Mg devem conter no mínimo 60 mg e no máximo 360 mg por dia (BRASIL, 2018).

3.5.1 Indicações clínicas da suplementação de magnésio

Indivíduos que não conseguem manter a IDR deste mineral devem fazer a suplementação devido à problemática da hipomagnesemia. Devido sua alta concentração nos

ossos, estes acabam ficando fragilizados com o passar do tempo devido a tentativa do organismo de manter o equilíbrio eletrolítico no sangue. A hipomagnesemia também pode retardar a diferenciação da cartilagem e do osso, além de reduzir a calcificação da matriz óssea (PEREIRA; OTT, 2021; VALLE et al., 2021). Os baixos níveis de Mg extracelular também têm efeito na atividade osteoblástica e osteoclástica. Além disso, o magnésio parece estar associado à prevenção de câimbras em atletas, sendo também uma indicação clínica (MELO et al., 2020).

3.5.2 Associação do magnésio com o cálcio na mesma forma farmacêutica

A associação de dois ou mais IFAs numa mesma forma farmacêutica já é uma prática comum no mercado. Muitos fármacos ou micronutrientes são associados em um mesmo sistema para atuarem de forma aditiva ou sinérgica em um determinado efeito terapêutico. Na adição o efeito do IFA é a somação do efeito dos dois isoladamente. Já no sinergismo temos a ação simultânea dos dois, por exemplo, um antibiótico associado a um anti-inflamatório. Ambos têm mecanismos diferentes e quando absorvidos atuam em diferentes vias para melhorar o quadro do paciente (ABU ESBA et al., 2021).

A associação de dose fixa é realizada de acordo com a necessidade de desenvolvimento do nutracêutico. São fatores que justificam o desenvolvimento do ADF: maior eficácia, redução dos efeitos adversos, simplificação do regime terapêutico, redução do custo do tratamento e melhor adesão do paciente (REN et al., 2020).

A associação desses minerais numa mesma forma farmacêutica tem como objetivo proporcionar um efeito sinérgico. Isso fica evidente mediante as alegações para esses minerais. O objetivo é aumentar os níveis destes minerais nos pacientes que já apresentam carência desses metais e profilático para evitar doenças ósseas (PEREIRA; OTT, 2021). Neste caso, os dois minerais irão ter efeito sobre a saúde óssea do paciente, quando absorvidos pelo organismo vão atuar cada um em sua via, mas com o mesmo objetivo.

3.6 Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Prolongada como alternativa para redução de efeitos adversos da suplementação desses minerais

Existem vários sistemas de liberação de uma substância ativa numa forma farmacêutica sólida. Este sistema irá determinar a taxa de liberação do ativo no organismo e estará

condicionada ao objetivo do medicamento. Os sistemas de liberação imediata são aqueles que, após a ingestão da forma farmacêutica, todo o conteúdo de IFA é liberado para a absorção (ISSA, 2015).

Quanto aos sistemas de liberação modificada, existem diversos mecanismos de liberação que estão relacionados à técnica e excipientes que são utilizados para sua obtenção. Estas modificações podem ser de natureza física, química ou biológica. Podem ser alterados o tempo de liberação, sítio de liberação, até mesmo permitir a associação de dose fixa com formas diferentes de liberação para cada ativo (PÉREZ-LÓPEZ et al., 2021).

Dentre as formas de liberação modificada, tem-se a liberação prolongada. Nesta, a massa de IFA presente na forma farmacêutica não é liberada completamente ao chegar no TGI. Os IFAs que estão presente no comprimido são liberados a uma taxa determinada por um intervalo de tempo maior que o da liberação imediata. Este perfil de liberação tem mais relação com a quantidade de fármaco que é liberado num intervalo de tempo do que com o tempo isoladamente (QIU; LEE, 2017).

Existem diferentes mecanismos de proporcionar a liberação prolongada. Dentre estes, os sistemas matriciais são os mais utilizados, podendo ser um sistema de matriz hidrofílica ou hidrofóbica. Neste caso, o ativo está associado a uma matriz polimérica que será degradada no TGI. O ativo será liberado aos poucos tanto pelo mecanismo de erosão quanto pelo mecanismo de osmose.

A liberação modificada surge como uma alternativa para atender as necessidades dos usuários dos medicamentos melhorando a adesão ao tratamento. Nos suplementos minerais, a principal parcela da população que faz uso desses suplementos são idosos e pacientes com carências nutricionais ou metabólicas, por isso, os efeitos adversos são ainda mais evidentes. Dentre as complicações derivadas do uso desses suplementos à base de cálcio, os efeitos gastrointestinais (constipação, dispepsia e flatulência) são os mais frequentes, causando desconforto aos pacientes. Esses efeitos são decorrentes da formação dos hidróxidos pela alta concentração de cálcio nos sistemas de liberação imediata (BOLLAND et al., 2013).

O sistema proposto neste trabalho tem como princípio a liberação da dose diária recomendada ingerida pelo paciente em pequenas quantidades ao longo do dia. A proposta é fazer com que o organismo seja capaz de absorver esse mineral da melhor forma possível melhorando a qualidade de vida do paciente (BHANSALI et al., 2021).

Com a obtenção deste sistema espera-se obter uma melhora na biodisponibilidade dos minerais presentes no suplemento. O cálcio quando é liberado do comprimido, quando em altas quantidades, não é totalmente absorvido como já foi citado. Este sistema diminui a

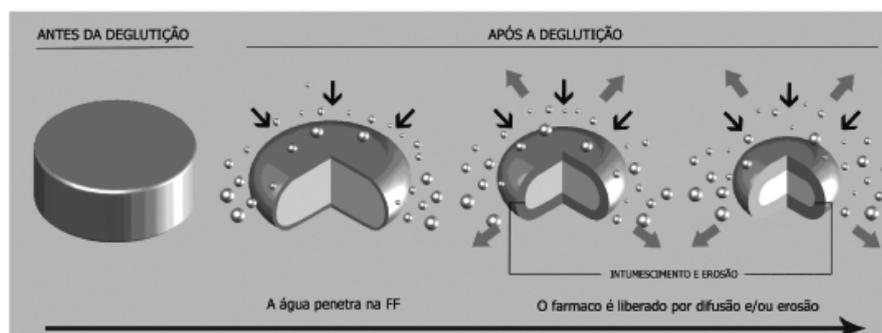
concentração desde mineral no intestino evitando a formação dos hidróxidos insolúveis que promovem os sintomas gastrointestinais. Com a redução da hipercalcemia espera-se diminuir o risco de efeitos cardiovasculares geralmente vistos neste tipo de suplementação.

3.7 Sistemas matriciais de liberação prolongada

Um sistema monolítico é aquele em que todo o conteúdo de uma dose está contido em uma única forma farmacêutica. Este pode ser de matriz hidrofílica é aquele em que o polímero formador da rede de retenção do IFA é um polímero hidrofílico. Dentre os polímeros que podem ser aplicados para essa técnica tem-se: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxietilcelulose (HEC), carboximetilcelulose, alginato de sódio, goma xantana e quitosana. (GAUTAM SINGHVI; SUNIL KUMAR DUBEY; NIHARIKASHIVA, 2019; MOHAMED et al., 2013). Por terem forte interação com a água, ao serem ingeridos, facilmente interagem com os fluidos corporais e dão início ao processo de liberação (SANDOVAL et al., 2008)

A A água forma ligações de hidrogênio com os grupos hidroxila presentes na molécula do polímero formando um hidrogel. Esta estrutura permite a passagem do IFA de dentro da FF para o meio externo. Contudo o comprimido também sofrerá erosão aumentando a superfície de contato liberando mais IFA no intestino. No caso do cálcio, haverá interação eletrostática do metal com a estrutura do polímero por meio de seus grupamentos polares. Desta forma, o IFA fica retido na rede polimérica sendo liberado lentamente ao longo do dia. Este método é muito utilizado quando se objetiva obter um sistema de liberação prolongado, isto porque além de interagir bem com a água, o sistema apresenta uma elevada estabilidade (WANG et al., 2020). A Figura a seguir demonstra o mecanismo de liberação prolongada do fármaco em um sistema de matriz hidrofílica.

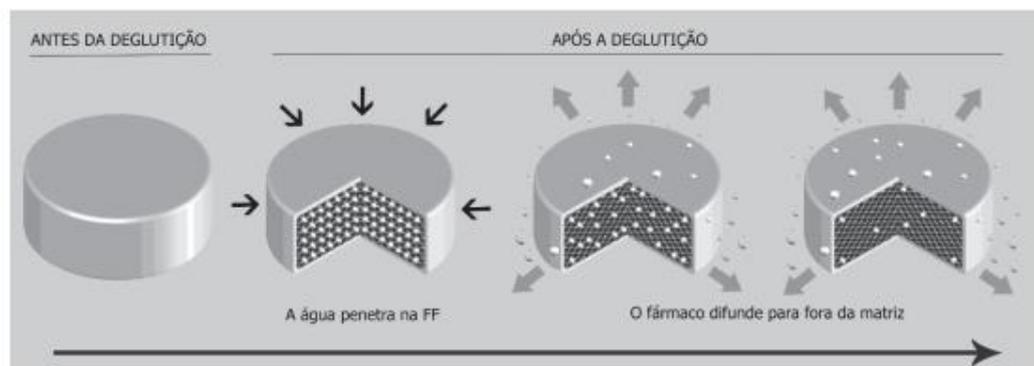
Figura 2 – Sistema de liberação prolongada de matriz hidrofílica.



Fonte: PEZZINI et al., (2007).

Existem também as matrizes hidrofóbicas que são constituídas por polímeros insolúveis em água. O mecanismo de liberação do fármaco nesse sistema ocorre principalmente pelo mecanismo de difusão. A água entra na matriz por difusão permitindo a dissolução do fármaco para ser absorvido. Como não há forte interação com a água, frequentemente essas formas farmacêuticas entram e saem intactas do organismo. (LOPES et al., 2005) Esses polímeros são menos usados em comparação aos polímeros hidrofílicos. Isto ocorre porque nos sistemas de matriz hidrofílica ocorre a combinação de diversos meios de liberação do fármaco possibilitando maior biodisponibilidade. A figura a seguir demonstra um sistema monolítico de liberação prolongada de matriz hidrofóbica.

Figura 3 – Sistema monolítico de liberação prolongada de matriz hidrofóbica.



Fonte: PEZZINI et al., (2007).

3.8 Aplicação do polímero HPMC como matriz para liberação prolongada

O HPMC é um polímero formado por diversos grupos hidroxilo em sua estrutura, conferindo a este vantagens como estabilidade, natureza não iônica, compatibilidade em compressão direta e liberação independente do pH. Além disso, é estável em uma ampla faixa de pH e ainda é resistente à degradação enzimática ((MOHAMED et al., 2013). Esse material pode ser encontrado nas formas “A, E, F e K” com base na estrutura química. Essa diferença estaria na substituição de grupos hidroxipropil por metoxila. A proporção entre esses dois grupos determina a taxa de liberação do fármaco. A natureza hidrofílica do grupo hidroxipropoxila e a natureza hidrofóbica do grupo metoxila possibilitam a movimentação da água no hidrogel formado levando a osmose. Para formulações de liberação prolongada geralmente é utilizado o HPMC K100M devido sua resistência à tração. Este valor 100M

corresponde à viscosidade de uma solução de HPMC 2% em água. O polímero utilizado foi o Tylopur 90SH, corresponde ao Methocel K100M. (MISHRA et al., 2018; MOHAMED et al., 2013).

3.9 Técnicas de obtenção de comprimidos: via seca *versus* granulação por via úmida

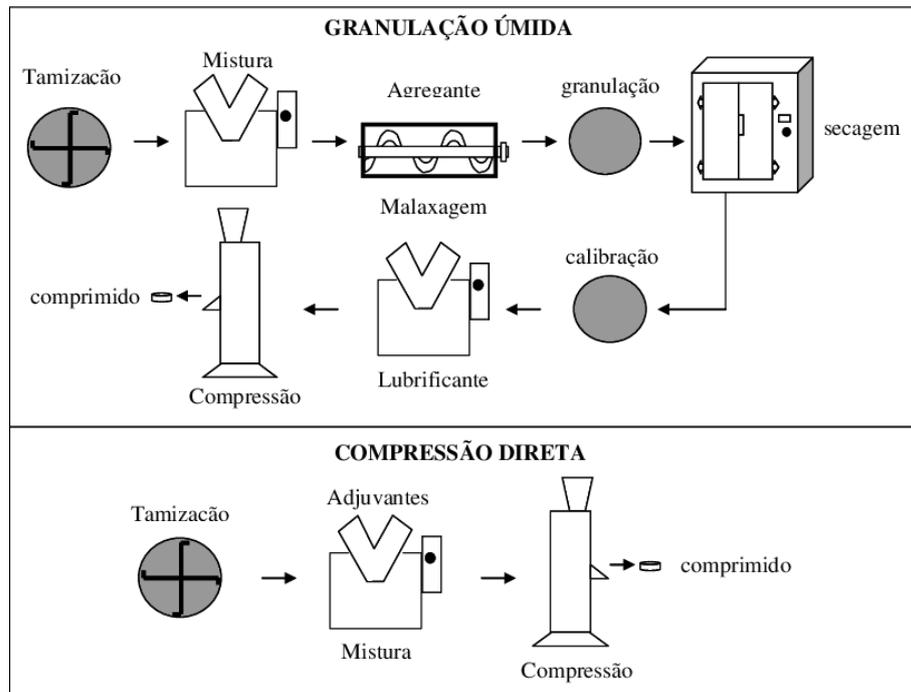
A compressão da formulação é uma etapa crítica na obtenção de sistemas monolíticos. Nesta etapa, alguns parâmetros irão determinar a eficácia na liberação dos ativos, o peso médio e tamanho dos comprimidos.

A mistura obtida inicialmente na forma de pó pode ser comprimida sem processamento prévio, este método é denominado compressão por via seca. É um método mais simples, sem muitas variações críticas, economicamente viável dentre vários outros benefícios. A formulação é pesada, devidamente misturada para uniformidade de conteúdo e segue para a compressão sem a necessidade de um pré tratamento (PAVÃO BRAGA et al., 2020) .

Na via úmida, a formulação em pó passa pela adição do líquido de molhagem para formação da massa úmida. Essa massa dará origem aos granulados. Os grânulos são levados para a secagem e posterior uniformização da granulometria finalizando com a compressão. Este método demanda muito mais energia e custos com máquinas. Por isso, só é escolhido caso seja realmente necessário (PAVÃO BRAGA et al., 2020). Neste trabalho a formulação final foi obtida por via úmida visto que o fluxo do pó desta formulação é muito deficiente sendo necessário aumentar o tamanho de partícula para possibilitar o escoamento e garantir um bom fluxo ao material.

Dentre as características de uma formulação que devem ser analisadas as propriedades reológicas são fundamentais para garantir uniformidade de dose. Caso a formulação não apresente um fluxo bom, a quantidade de substância ativa não será uniforme. Além disso, no escalonamento para a indústria, essas características reológicas são ainda mais críticas, visto que a formulação passará por máquinas e a ausência de um bom fluxo será contra produtivo (SÁNCHEZ et al., 2016). Segue a imagem que demonstra como ocorrem os dois processos.

Figura 4: Esquema de representação da obtenção de comprimidos por via seca e via úmida.



Fonte: (SOUZA et al., (2007))

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Para a realização do trabalho foram utilizados: fosfato de cálcio e óxido de magnésio, como Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC, Tylopur-90HS, Shin-Etsu Chemical, Japão), como polímero hidrofílico modulador de liberação, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal, como lubrificante e deslizante, respectivamente. Além disso, na manipulação da formulação foram usados: água destilada e solução alcoólica (etanol) a 80%.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Avaliação reológica da mistura de pós

Primeiramente foram avaliadas as características reológicas da formulação em pó. Foram analisados: formação de ângulo de repouso, densidade aparente, densidade compactada, Fator de Hausner e Índice de Compressibilidade de Carr (ICC). Percebeu-se que o fluxo desta formulação foi extremamente deficiente, sendo estes fatores impeditivos para obtenção dos comprimidos a partir desta formulação. Realizou-se a granulação por via úmida para aumentar o tamanho de partícula e melhorar as propriedades de fluxo. Por isso, para este trabalho os comprimidos foram obtidos por via úmida. Além disso, este tipo de granulação permite uma melhor dispersão dos IFA's em toda a rede do polímero.

Para o desenvolvimento das formulações de pós, foi incorporado um alto teor dos IFAs (fosfato de cálcio e óxido de magnésio), a fim de atingir a IDR destes minerais. Os excipientes utilizados foram HPMC (polímero modulador de liberação), aerosil e estearato de magnésio, como deslizante e lubrificante, respectivamente, para melhorar o comportamento reológico da formulação. No total, foram testadas três formulações de pós, onde os IFAs foram mantidos em proporções fixas, porém as proporções de dois excipientes (dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio) variaram. A Tabela 1 traz os componentes das formulações e suas respectivas proporções e funções farmacotécnicas.

Tabela 1. Formulações testadas: Descrição dos componentes e suas respectivas proporções

Componente	Função Farmacotécnica	F1	F2	F3
Fosfato de cálcio	IFA	73,61%	73,61%	73,61%
Óxido de magnésio	IFA	11,68%	11,68%	11,68%
HPMC	Modulador de liberação	13,36%	13,36%	12,5%
Aerosil	Deslizante	0,32%	0,32%	0,5%
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,02%	1,02%	1,71%
Álcool Hidratado 80%	Líquido de molhagem	q.s.	q.s.	q.s.

Fonte: dados de pesquisa.

Legenda: F1 - formulação 1; F2 – formulação 2; F3 – formulação 3.

4.2.2 Granulação por via úmida

Para escolha da melhor formulação, é necessário analisar diversos fatores previamente. Dentre esses parâmetros o fluxo da mistura sólida e a biodisponibilidade da molécula ativa são pontos críticos visto que impactam tanto no nível produtivo quanto no âmbito fisiológico (QUILLES ROCHA GARCIA et al., 2012).

Foram realizados testes prévios em diversas formulações no grupo de pesquisa constatando a deficiência do fluxo do pó resultante da mistura dos componentes da formulação em diversas proporções. O fluxo de um pó pode estar diretamente relacionado com: o diâmetro das partículas, a densidade e a forma da partícula. Por isso, a partir da formulação em pó foram obtidos grânulos tendo como principal objetivo modificar as propriedades de fluxo e garantir um comportamento adequado da formulação (SÁNCHEZ et al., 2016). A figura 4 mostra o fluxograma da obtenção de um comprimido por via úmida.

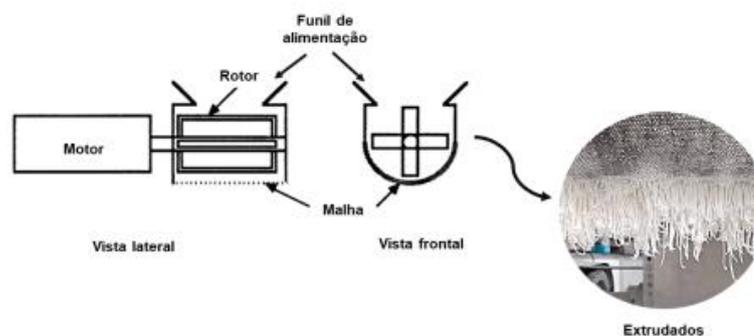
Os pós foram devidamente pesados e misturados a partir de uma misturador em V de bancada durante 15 minutos. Foram colocadas bolas de porcelana para auxiliar na trituração e

homogeneização dos pós utilizando o princípio do moinho de bolas. O atrito entre as bolas de porcelana proporciona choques mecânicos na mistura permitindo melhor eficiência do processo. (PARIKH, 2016) Em seguida, a solução de álcool 80% foi adicionada para obtenção da massa úmida, coesa e plástica ($v = 327$ mL). Esta proporção de álcool etílico e água foi definida com base em testes prévios, que constataram que a concentração de 80% de álcool etílico foi a mais adequada para o processo de granulação. Concentrações superiores de água ($> 20\%$) promoviam a adesão da massa úmida nas paredes do equipamento, dificultando a extrusão e, conseqüentemente, a obtenção dos grânulos.

Em seqüência, a massa úmida resultante foi submetida à extrusão no granulador Fabbe-Primar® 179.01 (São Paulo, Brasil), equipado com malha de abertura de 1,0 mm. Os grânulos obtidos foram submetidos a secagem em estufa de circulação de ar a 60°C durante 3 h, até a obtenção da massa constante. Após secagem, os grânulos foram processados novamente no granulador, utilizando a mesma malha utilizada na etapa de extrusão, a fim de uniformizar o tamanho das partículas.

Os grânulos obtidos foram analisados quanto a granulometria. A partir desta análise, foi verificada uma maior retenção dos grânulos no tamise com abertura de 600 μm , sendo, portanto, esta faixa granulométrica selecionada para caracterização e compressão.

Figura 5: Representação esquemática do processo de extrusão em uma granuladora (*sieve extruder*).



Fonte: adaptado de Hicks & Freese (2022).

4.2.3 Caracterização dos grânulos

A caracterização dos sistemas multiparticulados é realizada visando qualificar o processo de obtenção das partículas, mas também fornecer informações acerca de propriedades de fluxo, granulometria e em alguns casos mais específicos o formato das partículas (PARIKH, 2016).

4.2.3.1 Análise granulométrica

A granulometria das formulações foi avaliada utilizando uma série de tamises de abertura ABNT/ASTM 850 μm , 600 μm , 500 μm , 425 μm e 250 μm acoplados ao agitador mecânico Tamisador Bertel®. Os grânulos foram submetidos a vibrações contínuas por um período de 15 minutos. Após este período, foram pesadas todas as malhas para determinar a massa retida em cada uma das aberturas (QUILLES R. G. et al., 2012). A tamisação tem como objetivo segregar as partículas pela sua granulometria. Desta forma foi possível selecionar a granulometria com maior rendimento padronizando o tamanho de partícula para a formulação.

4.2.3.2 Análise das propriedades de fluxo

As características de fluxo dos grânulos foram analisadas pela determinação dos seguintes parâmetros: densidade aparente (dA), densidade de compactação (dC) e índice de compressibilidade de Carr (ICC), Fator de Hausner e Ângulo de repouso (CARR, 1965), de acordo com a metodologia descrita no item 4.2.1.

A densidade aparente foi determinada de acordo com a metodologia proposta pela Farmacopeia Americana. Aproximadamente 20 g das formulações foram inseridas em uma proveta de 100 mL e foi realizada a leitura do volume ocupado. Para determinação da densidade compactada, a proveta contendo os grânulos foi acoplada no equipamento *tap density*, que submeteu a amostra a quedas padronizadas em quantidades por minuto. Inicialmente, o equipamento foi calibrado para realizar 300 quedas e, logo após, foi verificado o volume da amostra de grânulos. Em seguida, foram aplicadas mais 500 quedas e, havendo variação do volume, foram aplicadas mais 2000 quedas, até a verificação de um volume constante. Após este processo, relacionando a massa (m) com o volume aferido (Vf) obtém-se a densidade compactada (dC) (SILVA et al., 2020). A partir daí foi determinado o volume de compactação (Vf). As equações 1 e 2 foram utilizadas para o cálculo da densidade aparente (dA) e densidade de compactação (dC), respectivamente:

$$dA = \frac{m}{V_0} \quad (1)$$

$$dC = \frac{m}{V_f} \quad (2)$$

O fator de Hausner (FH) e o índice de Carr (ICC) foram calculados através das equações 3 e 4 respectivamente.

$$FH = \frac{dC}{dA} \quad (3)$$

$$ICC = \frac{dC - dA}{dC} \times 100 \quad (4)$$

O ângulo de repouso (α) foi determinado ao passar cerca de 10 g dos grânulos em funil de altura fixa (10 cm), com diâmetros superior e inferior de 14 e 1 cm, respectivamente, deixando-os cair em uma superfície plana coberta com papel milimetrado. Em seguida, com o auxílio da equação 5, foi determinado o ângulo de repouso, onde H é a altura do cone e R é o raio do cone. O tempo de escoamento foi determinado com o auxílio de um cronômetro (PELEG, 1977). Todo o processo foi realizado em triplicata.

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{H}{R}$$

4.2.4 Obtenção dos comprimidos de liberação prolongada

Os grânulos formados foram levados ao misturador em V durante 15 minutos com a adição dos deslizantes e em seguida foram comprimidos. Para obtenção dos comprimidos, foi estabelecido um peso médio de 1000 mg e a partir deste parâmetro foram escolhidos um jogo de punções de 14 mm com ajuste manual de força de compressão e peso médio. Foi utilizada uma compressora automática após todos os ajustes. O material que foi levado a compressão foi acrescido de dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio na proporção de 0,5 e 1,7 %, respectivamente.

4.2.5 Caracterização dos Comprimidos

A Farmacopeia Brasileira estabelece todos os parâmetros que devem ser analisados numa formulação sólida. Esses parâmetros têm como objetivo garantir um padrão daquilo que é produzido garantindo a segurança do paciente no fim do processo. É obrigatório a realização desses testes, uma vez que já estão padronizados e seus resultados revelam muitos aspectos da qualidade dos processos de obtenção do comprimido no fim. Dentre esses testes temos: dureza, friabilidade, peso médio e desintegração. Este último não vai ser realizado neste trabalho por se tratar de uma formulação de liberação prolongada e o comprimido não deve desintegrar durante o tempo máximo de 30 minutos determinado para o teste (ISSA, 2015).

A friabilidade está relacionada com a integridade da forma farmacêutica mediante choques mecânicos que possa sofrer durante o processo de fabricação, transporte e armazenamento. Este está relacionado com a dureza do comprimido.

O peso médio foi realizado com o auxílio de uma balança analítica e com esse teste pode ser prevista a uniformidade de dose. Os comprimidos têm que apresentar um valor dentro dos limites superior e inferior de massa.

4.2.5.1 Peso médio

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos, e calculado o seu peso médio, de acordo com especificação da Farmacopeia Brasileira (2019).

4.2.5.2 Dureza

O teste de dureza foi realizado com o auxílio de um durômetro. O equipamento fornece uma força radialmente ao comprimido e mede, em Newtons, a força necessária para rompê-lo. Esse teste apresenta uma relação direta com a força de compressão utilizada na obtenção dos comprimidos (ANVISA, 2019).

4.2.5.3 Friabilidade

O teste de friabilidade teve como objetivo verificar a resistência mecânica dos comprimidos. Este teste foi realizado com o auxílio de um friabilômetro, onde serão aplicadas 100 rotações. Ao fim do teste, os comprimidos foram pesados para verificar uma possível perda de massa (ANVISA, 2019).

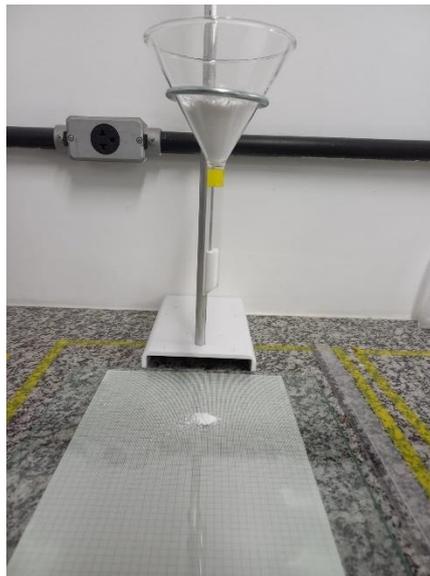
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação dos parâmetros de fluxo das formulações de pós e grânulos

Inicialmente, foram propostas três formulações para compor o comprimido, sendo nesse primeiro momento obtidas as formulações em pó. Sendo assim, foram feitos os testes para determinação dos parâmetros micromeríticos da formulação e determinar a melhor formulação, variando a concentração dos deslizantes. O tempo de escoamento obtido foi infinito nos três casos: F1, F2 e F3.

Este comportamento parece estar associado ao tamanho de partícula muito pequeno levando a uma maior coesividade. Este comportamento atrapalha não apenas a uniformidade de dose e a alimentação das punções, mas compromete a estrutura do comprimido em si pois formulações com essas características tendem a apresentar problemas decorrentes da compressão como a laminação (SÁNCHEZ et al., 2016; SANTOS, 2022).

Figura 6 - Teste de escoamento da formulação em pó.



Fonte: autoria própria

Quando não se consegue garantir um bom fluxo, inúmeros problemas podem ocorrer em todas as escalas de estudo seja em bancada ou em nível industrial. A laminação é um evento que frequentemente está relacionado com o fluxo. O comprimido sofre fraturas ao longo de sua estrutura inviabilizando o método. Além disso, o material pode aderir nas

paredes dos alimentadores dificultando a passagem pelo orifício que alimenta as punções (PAVÃO BRAGA et al., 2020). Nas três formulações avaliadas, a variação da concentração dos deslizantes não mostrou resultados positivos na melhora do fluxo, visto que o tempo de escoamento permaneceu infinito.

Os resultados para a densidade aparente (dA), densidade compactada (dC), fator de Hausner (FH) e índice de compressibilidade de Carr (ICC) são apresentados na tabela 2.

Tabela 2– Parâmetros micromeríticos das formulações 1, 2 e 3 (pó).

Parâmetros micromeríticos			
Parâmetro	F1	F2	F3
Densidade aparente (g/mL)	0,34	0,34	0,32
Densidade compactada (g/mL)	0,625	0,618	0,602
Fator de Hausner	1,83	1,81	1,88
Índice de Compressibilidade de Carr (%)	45,6	44,9	46,8
Fluxo	Bastante deficiente	Bastante deficiente	Bastante deficiente

Fonte: dados de pesquisa.

Para interpretação dos dados obtidos nos experimentos, foi utilizada a classificação das propriedades de fluxo (tabela 3), baseados nos valores de FH e ICC, fornecidos pela Farmacopeia Americana (2018).

Tabela 3 - Estimativa das propriedades de fluxo de acordo com os valores de Fator de Hausner (FH) e Índice de Compressibilidade de Carr (ICC).

FH	Propriedade de Fluxo	ICC (%)
1,00-1,11	Excelente	1-10
1,12-1,18	Bom	11-15
1,19-1,25	Mediano	16-20
1,26-1,34	Fraco	21-25
1,35-1,45	Deficiente	26-31
1,46-1,59	Muito deficiente	32-37

>1,60	Bastante deficiente	>38
-------	---------------------	-----

Fonte: adaptado da Farmacopeia Americana USP (2018).

O fluxo de um pó depende dentre várias propriedades químicas do tamanho, forma e densidade das partículas. Desta forma, como estratégia para contornar o problema de fluxo, foram obtidos grânulos a partir da formulação, aumentando o tamanho da partícula. Como resultado, os parâmetros de fluxo, incluindo tempo de escoamento, ângulo de repouso, Fator de Hausner e índice de Carr, foram consideravelmente melhorados e serão discutidos posteriormente.

A etapa de granulação ocorreu como descrito na metodologia. A massa inicial de formulação foi de 203,1 g e a massa dos grânulos obtidos foi de 183,42 g apresnetando um rendimento de 85,3%. A imagem a seguir mostra os macarrões formados pela extrusão da massa úmida.

Figura 7 – Extrusão da massa úmida da formulação.



Fonte: autoria própria.

5.2 Caracterização dos grânulos

A caracterização foi realizada analisando a granulometria, propriedades de fluxo, densidade aparente, densidade compactada, índice de compressibilidade de Carr e Fator de Hausner.

Tabela 4 – Massa retida nas malhas do Tamisador Bertel® nesta formulação.

Abertura da malha (μm)	Massa (g)	Percentual de retenção
850	1,78	1,02
650	124,8	71,96
500	11,16	6,43
425	12,87	7,42
250	12,72	7,33
150	5,42	3,12
0	4,67	2,69

Fonte: dados de pesquisa.

Analisando a tabela 4, verificou-se que o maior percentual de retenção foi na malha de 650 μm , desta forma este tamanho de partícula foi padronizado para obtenção dos comprimidos. A figura 5 demonstra o aspecto dos grânulos obtidos e devidamente padronizados quanto ao tamanho de partícula.

Figura 8 – Fração dos grânulos para a abertura de 650 μm .

Fonte: autoria própria.

Após a seleção dos grânulos para compressão, foi retirada uma amostra de 10 g a fim de analisar o tempo de escoamento e o ângulo de repouso. Imediatamente, após colocar a amostra no funil, já se observou um comportamento reológico diferente do que foi observado para a formulação em pó. Os grânulos preencheram toda a estrutura do funil e, ao liberar a abertura inferior, o tempo de escoamento completo foi de 1,74 s. Isto já indica, como triagem um excelente fluxo, mas são necessárias as realizações dos demais testes.

Ao fluir pelo funil, os grânulos formaram um cone que revelou o ângulo de repouso deles. Os recursos matemáticos necessários para obtenção deste valor já foram detalhados na equação 5, descrita na metodologia. A altura do cone foi de 0,9 cm e o raio foi de 7 cm. Desta forma, o valor para o ângulo de repouso foi de 14,5°. A figura 6 demonstra a formação do cone pela formulação já granulada.

Figura 9 – Ângulo de repouso da formulação em grânulos.



Fonte: autoria própria.

Foram determinadas as densidades: aparente e compactada que possibilitaram o cálculo do FH e do ICC para os grânulos. A tabela 5 traz dos resultados desta análise. Todos os testes foram realizados em triplicata.

Tabela 5 – Resultados para os parâmetros micromeríticos da formulação 2 granulada.

Parâmetros micromeríticos					
Parâmetro	Teste 1	Teste 2	Teste 3	Média	DP
Densidade aparente (g/mL)	0,45	0,47	0,47	0,46	0,01
Densidade compactada (g/mL)	0,52	0,55	0,52	0,52	0,017
Fator de Hausner	1,15	1,17	1,10	1,14	0,03

Índice de Compressibilidade de Carr (%)	13,4	14,5	9,6	12,5	2,6
Fluxo	Bom	Bom	Excelente	Bom	

Fonte: dados de pesquisa.

Analisando os valores da tabela 5, evidenciou-se as excelentes propriedades de fluxo dos grânulos nesta formulação. Em comparação aos dados contidos na tabela 2, correspondente a formulação pó, os valores obtidos para o fluxo do material são muito superiores. Desta forma, conclui-se que o aumento do tamanho de partícula favoreceu o fluxo do material, sendo indicado para a formulação em questão. A compressão direta ficou totalmente inviável devido o fluxo muito deficiente do pó.

5.3 Caracterização dos comprimidos

Após a adição dos deslizantes: aerosil (0,32%) e estearato de magnésio (1,02%) a formulação foi levada para compressão utilizando um jogo de punções de 14 mm. Este tamanho de comprimido foi escolhido devido o peso médio do comprimido que foi de 1000 mg (valor teórico). A figura 10 demonstra os comprimidos obtidos neste teste.

Figura 10 – Comprimidos obtidos a partir da formulação F2.

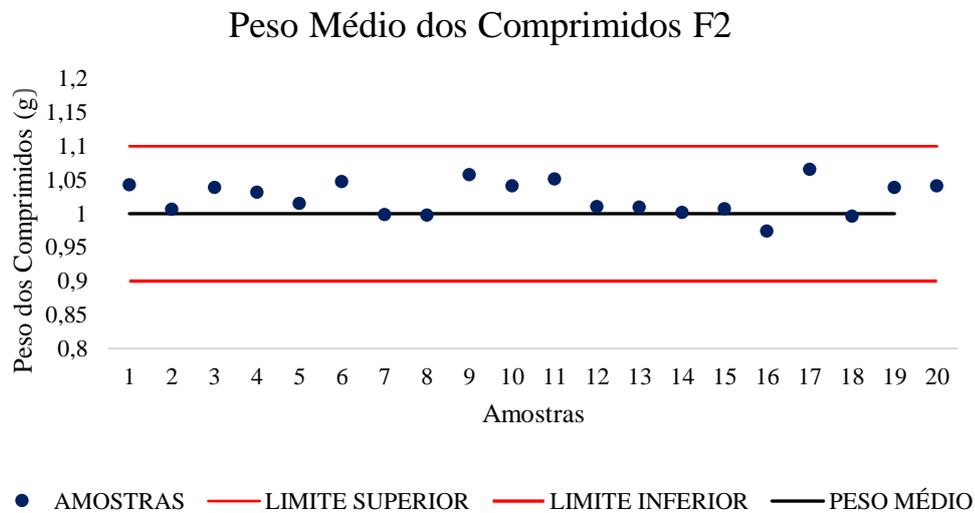


Fonte: autoria própria.

A Farmacopeia determina que em comprimidos com peso médio acima de 250 mg a variação de massa pode estar em $\pm 5,0\%$. Para esta formulação o Limite mínimo foi de 950 mg e o limite máximo de 1050 mg. Para o limite mínimo do dobro do percentual indicado

tem-se 900 mg e o limite máximo do dobro do percentual indicado foi de 1100 mg. Os valores de peso médio e desvio padrão estão representados na tabela 6.

Figura 11 – Resultados de peso médio dos comprimidos obtidos na formulação 2.



Fonte: dados de pesquisa.

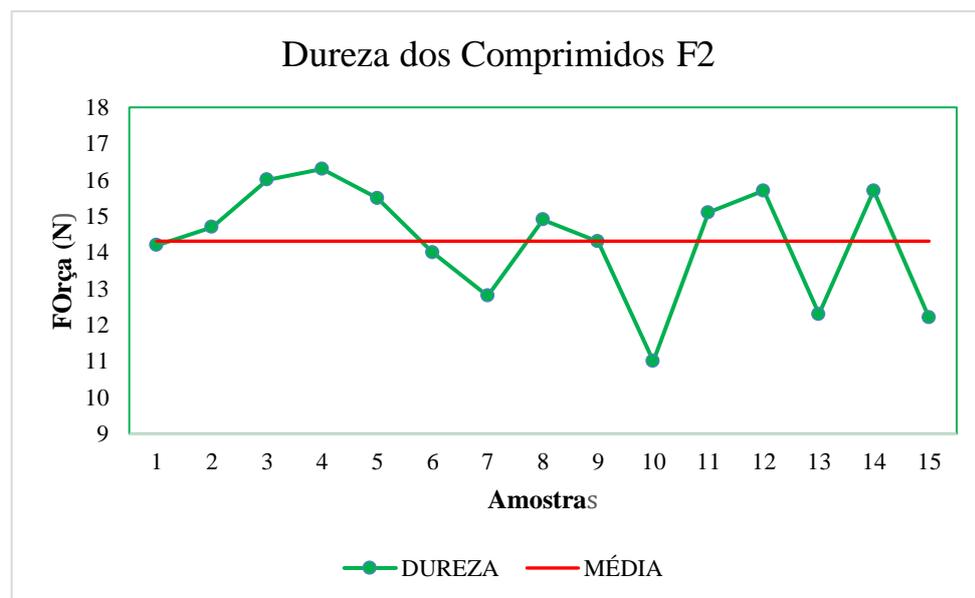
O peso médio dos comprimidos foi de 1,023 g e o desvio padrão de 0,02, estando dentro dos limites especificados. Esses resultados de peso médio demonstram que a produção de comprimidos está dentro das especificações exigidas pelas agências regulatórias. Isso significa que o peso médio dos comprimidos está sendo controlado e monitorado corretamente, garantindo a uniformidade do tamanho e da dose do medicamento. Além disso, os resultados indicam que a variação no peso dos comprimidos está dentro dos limites estabelecidos, o que é fundamental para garantir a estabilidade e a eficácia do medicamento. Esses resultados são extremamente importantes para a indústria farmacêutica, uma vez que a manutenção do peso médio dentro dos padrões é um requisito essencial para garantir a segurança e eficácia do medicamento para o paciente.

Os resultados do teste de friabilidade demonstram que os comprimidos estão dentro dos padrões especificados pela Farmacopeia Brasileira. Esta determina que a perda de massa após o teste deve ser igual ou menor a 1,5 %. A massa dos comprimidos antes do teste foi de 10,662g. Após a realização do teste a massa dos comprimidos obtida foi de 10,650 g. Estes valores indicam que a perda de massa foi de 0,11 %. Isto significa que os comprimidos apresentam uma resistência adequada a abrasão e ao manuseio durante o transporte e armazenamento, o que é essencial para garantir a integridade do produto final.

O teste de dureza é um parâmetro crítico na produção de comprimidos, uma vez que afeta diretamente sua liberação. Com base nos resultados obtidos, conclui-se que os

parâmetros de força de compressão estavam devidamente ajustados. A tabela 7 revela os valores de dureza obtidos para os comprimidos desta formulação. A média dos valores obtidos foi de 14,3 N. Embora a Farmacopeia Brasileira não traga especificações para valores de dureza comparou-se os valores obtidos nesta formulação com um estudo realizado por Trindade e colaboradores, em que a dureza média verificada foi de 46,6 N para comprimidos de Clorana® e 65,1 N para comprimidos de hidroclotiazida. Verifica-se então que diferentes formulações podem apresentar valores de dureza diferentes garantindo a integridade do comprimido. O critério de aceitação é um a dureza que não seja baixa o suficiente para tornar o comprimido friável (TRINDADE et al., 2021).

Figura 12 – Valores obtidos no teste de dureza na F2.



Fonte: dados de pesquisa.

Após analisar todos esses aspectos, podemos dizer que esta formulação apresenta excelentes proporções de excipientes para obtenção de um comprimido com características físicas dentro dos limites estabelecidos. Para conseguir um bom fluxo da formulação, a mistura de pós precisou ser granulada, visando aumentar o tamanho das partículas.

6 CONCLUSÃO

Em relação à formulação de comprimidos contendo fosfato de cálcio e óxido de magnésio em pó, foi constatado que o fluxo apresentou deficiência significativa, uma vez que os testes realizados indicaram tempo de escoamento infinito, o que inviabilizou a compressão direta do pó. Como forma de solucionar essa questão de ordem farmacotécnica, utilizou-se a técnica de granulação por via úmida, amplamente aplicada na tecnologia farmacêutica.

Durante a obtenção da formulação, foram identificados pontos críticos que envolveram a homogeneização do pó, malaxagem da massa úmida nos grânulos e a compressão nos comprimidos. Para garantir a obtenção adequada do produto final, foram utilizados equipamentos devidamente calibrados, como misturador em V e compressora automática. Como resultado, os grânulos e comprimidos obtidos atenderam às normas regulatórias e apresentaram excelentes resultados em relação aos parâmetros físicos avaliados.

Os resultados obtidos evidenciaram que a granulação por via úmida foi uma estratégia eficaz para melhorar as propriedades de fluxo da formulação em pó contendo fosfato de cálcio e óxido de magnésio, permitindo a obtenção de comprimidos com propriedades físicas adequadas conforme os parâmetros farmacopeicos. Portanto, a formulação desenvolvida apresenta potencial para ser aplicada como alternativa na suplementação, devendo ser submetida ao ensaio de liberação para avaliar a eficiência do comprimido.

Diante do exposto, podemos concluir que a formulação de comprimidos contendo fosfato de cálcio e óxido de magnésio em pó apresentou um desafio significativo devido à sua deficiência de fluxo, inviabilizando a compressão direta do pó. Contudo, a utilização da técnica de granulação por via úmida se mostrou uma solução eficaz para esse problema, garantindo a obtenção de grânulos e comprimidos com propriedades físicas adequadas. Os equipamentos devidamente calibrados e a identificação dos pontos críticos durante a obtenção da formulação foram essenciais para o sucesso do processo. Com isso, a formulação desenvolvida pode ser uma alternativa viável para a suplementação, desde que seja submetida ao ensaio de liberação para avaliar a eficiência do comprimido.

7 PERSPECTIVAS

- Não foi realizado o ensaio de liberação por limitações técnicas do equipamento utilizado para quantificar o cálcio e o magnésio em solução.
- Devem ser realizados testes para checar a eficiência do tipo de HPMC utilizado e o tempo de liberação.
- Os parâmetros físicos estão dentro dos padrões de aprovação, contudo para a reprodução desta formulação devem ser validados todos os parâmetros de força de compressão e jogo de punções esses são pontos críticos para este processo.
- Com esse trabalho, espera-se obter um produto otimizado dentro dos parâmetros estabelecidos pela legislação fornecendo a comunidade científica mais uma alternativa terapêutica.
- Pretende-se obter um produto com menos efeitos adversos, proporcionando melhor segurança ao paciente.
- Pretende -se garantir a qualidade de vida dos usuários desses suplementos minerais.
- Espera-se depósito de patente, junto com os outros resultados do grupo de pesquisa e futura publicação dos resultados em revistas científicas de alto impacto na área de tecnologia farmacêutica e desenvolvimento farmacotécnico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABU ESBA, L. C. et al. **Fixed dose combinations: A formulary decision guide**. Health Policy and Technology, v. 10, n. 2, 2021.
- ALENCAR, G. D. O. et al. **Liberação prolongada de fármacos e suas aplicações farmacológicas: revisão sistemática**. Revista E-Ciência, v. 6, n. 1, 2018.
- ANVISA. **FARMACOPEIA BRASILEIRA 6ª Edição**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>.
- ANZUATEGUI, L. S. Y. et al. **Prevalência de obstipação intestinal em pacientes em diálise crônica TT - Prevalence of constipation in chronic dialysis patients**. J. bras. nefrol, v. 30, n. 2, 2008.
- BARGAGLI, M. et al. **Calcium and vitamin d supplementation and their association with kidney stone disease: A narrative review**. NutrientsMDPI, , 1 dez. 2021.
- BHANSALI, M. et al. **Solid Oral Controlled-Release Formulations**. Em: Modeling and Control of Drug Delivery Systems. [s.l.] Elsevier, 2021. p. 313–331.
- BOLLAND, M. J.; GREY, A.; REID, I. R. **Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on**. Therapeutic Advances in Drug Safety, 2013.
- BORBA, V. Z. C.; RAMOS, C. S.; BIANCHET, L. C. **Suplementação de cálcio em pacientes osteoporóticos e aumento de risco cardiovascular**. Revista Brasília Médica, v. 48, n. 2, p. 184–187, 2011.
- CANELLA, D. S. et al. **Consumo de hortaliças e sua relação com os alimentos ultraprocessados no Brasil**. Revista de Saúde Pública, v. 52, 2018.
- CARR, R. L. **Evaluating Flow Properties of Solids**. Chemical Engineering Journal, v. 72, p. 163–168, 1965.
- CARRERA JULIÁ, S. et al. **Ingesta nutricional en pacientes afectados de esclerosis lateral amiotrófica una consulta ambulatoria de nutrición artificial en Portugal**. Revista Española de Nutrición Humana y Dietética, v. 25, n. 4, 2021.
- CASTIGLIONI, S. et al. **Magnesium and osteoporosis: Current state of knowledge and future research directions**. Nutrients, 2013.
- COIMBRA DE MENDONÇA, J. et al. **Vitamin D and Calcium: Association between serum levels and morbidities in the microregion of Barbacena/MG Vitamina D e Cálcio: Associação entre níveis séricos e morbidades na microrregião de Barbacena/MG**. Barbacena: [s.n.].
- COSTA, C. DOS S. et al. **Consumo de alimentos ultraprocessados e associação com fatores sociodemográficos na população adulta das 27 capitais brasileiras (2019)**. Revista de Saúde Pública, v. 55, 2021.
- CUNHA, A. R. et al. **Efeitos do magnésio sobre a estrutura e função vascular**. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto , v. 10, n. 3, 2011.

- DE BAAIJ, J. H. F.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M. **Magnesium in man: Implications for health and disease.** *Physiological Reviews*, v. 95, n. 1, 2015.
- FARIAS, L. T. M.; LIBÓRIO LAGO, C. D. C.; CLARÊNCIO, J. **Osteoporose: uma análise fisiopatológica voltada para os profissionais da enfermagem.** *Revista Enfermagem Contemporânea*, v. 4, n. 2, 2016.
- FENNEMA, O. R. ; DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L. **Química de los alimentos de Fennema. Fennema's Food Chemistry**, p. 138–142, 2017.
- FLOEGE, J. et al. **Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort.** *Kidney International*, v. 87, n. 5, 2015.
- GAUTAM SINGHVI; SUNIL KUMAR DUBEY; NIHARIKASHIVA. **Chapter 5 - Xanthan gum in drug delivery applications.** *Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications*, p. 121–144, 2019.
- GOUVEIA, S. et al. **Persistent primary hyperparathyroidism: an uncommon location for an ectopic gland - Case report and review.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 56, n. 6, 2012.
- HICKS, D. C.; FREESE, H. L. **Extrusion and Spheronizing Equipment.** Em: *Pharmaceutical Pelletization Technology*. [s.l: s.n.].
- ISSA, M. G. **Desenvolvimento de sistemas multiparticulados de liberação imediata e modificada para associação de fármacos anti-hipertensivos.** [s.l: s.n.].
- LETAVERNIER, E.; DAUDON, M. **Vitamin d, hypercalciuria and kidney stones.** *Nutrients*, 2018.
- LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. **Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 2, 2005.
- MALPELI, A. et al. **Calcium supplementation, bone mineral density and bone mineral content. Predictors of bone mass changes in adolescent mothers during the 6-month postpartum period.** *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, v. 62, n. 1, 2012.
- MELO, S. R. DE S. et al. **Suplementação com magnésio sobre a performance de atletas: uma revisão sistemática.** *Research, Society and Development*, v. 9, n. 1, 2020.
- MISHRA, S. et al. **Hydrogels: Recent Advances Chapter 6 Preparation, Properties and Application of Hydrogels: A Review.** [s.l: s.n.].
- MÓGOR, Á. F. et al. **Teores de clorofila em cultivares de tomateiro submetidas a aplicações foliares de magnésio.** *Pesquisa Agropecuária Tropical*, v. 43, n. 4, 2013.
- MOHAMED, F. A. A. et al. **The influence of HPMC concentration on release of theophylline or hydrocortisone from extended release mini-tablets.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 39, n. 8, 2013.
- PARIKH, D. M. **Handbook of pharmaceutical granulation technology.** [s.l: s.n.].

- PAVÃO BRAGA, B. et al. **Desenvolvimento e avaliação da qualidade de comprimidos gastrorresistentes de ibuprofeno obtidos por via seca e via úmida.** Revista Brasileira Multidisciplinar, v. 23, n. 2, 2020.
- PELEG, M. **Flowability of food powders and methods for its evaluation — a review.** Journal of Food Process Engineering, v. 1, n. 4, 1977.
- PEREIRA, J. V. E.; OTT, T. R. **A Importância Da Suplementação De Magnésio, Com Fins Profiláticos. Uma Análise Qualitativa Deste Micronutriente Na Merenda De Uma Escola Municipal Em Paraíba Do Sul/ RJ.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, 2021.
- PÉREZ-LÓPEZ, A. et al. **Extended-release delivery systems of opioids: analgesia and dependence.** Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, n. 87(01), p. 35–51, 2021.
- PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: Sistemas monolíticos e multiparticulados.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007.
- QIU, Y.; LEE, P. I. **Rational design of oral modified-release drug delivery systems.** Em: **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition.** [s.l.] Elsevier Inc., 2017. p. 519–554.
- QUILLES ROCHA GARCIA, A.; CRISTINA BORGOMANI PEREIRA, T.; LÚCIA TESCAROLLO DIAS, I. **Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê Study of the flow in the development of acetaminophen powder dispensed into sachet.** Rev. Bras. Farm, v. 93, n. 4, 2012.
- REN, M. et al. **Economic evaluation of olmesartan/amlodipine fixed-dose combination for hypertension treatment in China.** Journal of Medical Economics, v. 23, n. 4, 2020.
- RONDANELLI, M. et al. **An update on magnesium and bone health.** BioMetals, 2021.
- SÁNCHEZ, E. et al. **Propiedades reológicas y mecánicas de un hormigón autocompactante con adición de nano-sílice y micro-sílice.** Revista ALCONPAT, v. 6, n. 1, 2016.
- SANDOVAL, P. A. et al. **Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa.** Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm, v. 37, n. 2, 2008.
- SANTOS, W. M. **Desenvolvimento de sistemas multiparticulados para liberação modificada de minerais e vitaminas utilizados na profilaxia e tratamento de doenças ósseas.** [s.l.: s.n.].
- SCHIEFERDECKER, M. E. M.; THIEME, R. D.; HAUSCHILD, D. B. **Vitaminas, minerais e eletrólitos: aspectos fisiológicos, nutricionais e dietéticos .** 1. ed. Rio de Janeiro: [s.n.]. v. 1
- SILVA, A. R. DA et al. **Desenvolvimento de comprimido a base do óleo essencial de Lippia alba.** Research, Society and Development, v. 9, n. 7, 2020.

SOUZA, R. M. L. et al. **Desenvolvimento de comprimidos de mebendazol e avaliação comparativa com dois genéricos disponíveis no mercado.** Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada, v. 27, n. 2, 2007.

TRINDADE, J. A. S. et al. **Parâmetros físico-químicos de qualidade do medicamento genérico hidroclorotiazida em relação ao medicamento de referência Clorana®.** Research, Society and Development, v. 10, n. 8, 2021.

VALLE, C. A. R. DO et al. **Influência da hipovitaminose D na ocorrência das fraturas.** Revista Brasileira de Ortopedia, v. 56, n. 06, 2021.

VASCONCELOS, F. **Suplementos alimentares.** ASAE, n. 21, 2021.

VAVRUSOVA, M.; LIANG, R.; SKIBSTED, L. H. **Thermodynamics of dissolution of calcium hydroxycarboxylates in water.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 62, n. 24, 2014.

WANG, S. et al. **Release Mechanisms and Applications of Drug Delivery Systems for Extended-Release.** Expert Opinion on Drug Delivery Taylor and Francis Ltd., , 2020.