

Desenvolvimento de comprimidos de carbonato de cálcio com base no delineamento estatístico fatorial fracionado

Development of calcium carbonate tablets using statistic fractional factorial design

José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho¹; Marly Candido Caiaffa²; Nilva Gaudereto Martins³ & José Roberto Ferreira⁴

RESUMO – Foram preparados quatro formulações (F1, F2, F3 e F4) de comprimidos de carbonato de cálcio de 500mg cujos excipientes diferiam quantitativamente entre si. Para obtenção das formulações empregou-se planejamento estatístico envolvendo fatorial fracionado a 25%. As amostras foram submetidas a ensaios físico-químicos: peso médio, dureza, friabilidade, teste de dissolução e teor do fármaco. No teste de dissolução, verificou-se que 50% das formulações não atenderam às especificações da Farmacopéia Americana 23^a ed. (USP 23).

PALAVRAS-CHAVE – Comprimidos, delineamento estatístico fatorial fracionado.

SUMMARY – Four formulations (F1, F2, F3 and F4) of tablets containing calcium carbonate were prepared. The tablet formulation is in according to the quart-fractional factorial composite design. Each formulation contains 500 mg of calcium carbonate in addition to different amounts of excipients. The tablets were appraised relationship to the medium weight, hardness, friability, time of desintegration and assay. The dissolution test showed that F2 and F4 formulations did not release the minimum amount of active substance as specified by USP 23rd ed.

KEYWORDS – Tablets, statistic fractional factorial design.

INTRODUÇÃO

O cálcio é um composto mineral que está presente no organismo em quantidade mais elevada em relação a outros minerais. Desempenha função importante nos sistemas cardíaco, muscular, nervoso, sanguíneo e na formação óssea⁸.

O organismo de um indivíduo adulto normal possui em média 1000g de cálcio estando a quase totalidade no esqueleto (990g) e o restante depositado nas partes moles (9g) e nos líquidos extracelulares (1g)¹³.

No sangue, o cálcio está presente quase que exclusivamente no plasma. É mantido num valor limite estreito de aproximadamente 8,4 a 10,2mg/dl (4,2 a 5,1mEq/L ou 2,1 a 2,55mmol/L). Pode estar associado a proteínas (45%), formar sais citrato, bicarbonato e fosfato (5%) ou também existir na forma livre ionizada Ca^{+2} (50%) que é a forma fisiologicamente ativa⁷.

As necessidades diárias de cálcio variam em relação à idade, sexo e certas condições (gravidez e amamentação) sendo de 600mg a 1000mg para o adulto, 1500mg para a gestante e 1000mg para a criança, a principal fonte de cálcio é representada pelo leite e seus derivados¹³.

É enfatizada a suplementação de cálcio para a osteoporose de várias etiologias (pós-menopausa, senil, induzida por corticosteróides e como consequência da gastrectomia ou imobilização), frequentemente em associação com medicação complementar. Na prevenção da desmineralização óssea (osteoporose) pré e pós-menopausa, no raquitismo e osteomalácia como adjuvante da terapia específica e na tetania latente⁶.

O cálcio é comumente encontrado em preparações farmacêuticas de comprimidos, comprimidos efervescentes, suspensões, soluções e gotas, sob a forma de carbonato, cloreto, fosfato, gluconato, gli-

cerofosfato, lactato, lactobionato, lactogluconato, glucobionato, caseinato e citrato, na maioria, em associação com vitaminas B₁₂ e D₂^{2,8}.

Dentre as propriedades físico-químicas do carbonato de cálcio destacam-se: pó fino, microcristalino, branco, inodoro e insípido⁴. É praticamente insolúvel em água e no álcool, mas em presença do suco gástrico ou do ácido láctico transforma-se em sal solúvel. Cerca de 30% do cálcio ionizável é absorvido no trato gastrointestinal^{2,3,9}.

Por outro lado, o Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora solicita mensalmente à Faculdade de Farmácia e Bioquímica em média 1300 papéis medicamentosos contendo 1g de carbonato de cálcio, destinados a pacientes com insuficiência renal e que, periodicamente, são submetidos à hemodiálise. Estes são preparados manualmente, fazendo-se a pesagem individual e, pacientemente, colocados em pequenos papéis que, em seguida, são dobrados várias vezes. Trata-se de uma operação farmacêutica delicada e muito morosa. Além disso, existe a possibilidade de alguns papéis perderem as dobras e o produto vazar. Quanto à sua administração, sempre ocorrem perdas, visto que o pó é pouco solúvel em água e se adere com facilidade ao recipiente. Mais, recentemente o fármaco tem sido manipulado em cápsulas de gelatina dura, na dose de 500mg. No entanto, como o pó não é de fácil deslizamento, o enchimento uniforme das cápsulas, tem constituído um problema tecnológico.

No presente trabalho é proposto o desenvolvimento de comprimidos de carbonato de cálcio de 500mg. Foram obtidas quatro formulações através de delineamento estatístico, empregando-se fatorial fracionado, tendo-se procedido à seleção dos excipientes, visando o baixo custo. Também foram realizados testes experimentais, avaliando-se o desempenho físico-químico das preparações.

Recebido em 6/5/2002

¹Professor Adjunto da FFB/UFJF; ²Especialista em Fármaco e Medicamentos pela UFJF;

³Técnica em Química, assistente de pesquisa – EMBRAPA; ⁴Químico - mestre em Ciências e Tecnologia de Alimentos pela UFV - EMBRAPA

Objetivos

1. Preparar comprimidos de carbonato de cálcio de 500mg em substituição aos papéis medicamentosos e às cápsulas, preparados na Faculdade de Farmácia da UFJF.

2. Empregar planejamento estatístico (fatorial fracionado) para o desenvolvimento farmacotécnico dos referidos comprimidos.

3. Avaliar a influência dos diferentes excipientes sobre as propriedades físico-químicas dos comprimidos.

4. Com base nos ensaios físico-químicos, selecionar a melhor formulação.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

• Matérias-primas

Amido em pó - Henrifarma
Carbonato de cálcio - Henrifarma
Gelatina em pó - Synth
Lactose - Difco
Pectina cítrica - Galena
Manitol - Polyfarma
PVP - polivinilpirrolidona (Kolidon 30® - Basf)
Talco - Polyfarma
Celulose microcristalina - Blanver
* Todos os produtos atenderam às especificações farmacopéicas.

• Reagentes

Solução de ácido clorídrico 3N e 0,1N
Solução de hidróxido de sódio 1N
Solução de EDTA 0,05M
Solução de azul de hidroxinaftol
Solução de cloreto de lantânio 5%
Solução padrão de cloreto de cálcio (6ppm)

• Equipamentos

- Balança elétrica Gehaka, mod. 2000
- Granulador oscilante Fabbe
- Compressora de excêntrico Fabbe
- Estufa com ar circulante Fabbe
- Durômetro Pharma Test, mod. PTB 311
- Friabilômetro Ética, mod. 300.1
- Aparelho de desintegração Erweka, mod. GMBH
- Aparelho de dissolução Hanson Research Corp. mod. SR6
- Espectrofotômetro de absorção atômica - Intralab, mod. 12/1475 (Gemini)
- Agitador - Phoenix, mod. AT56
- Diluidor digital - Hamilton, mod. 0010KF0193

Métodos

• Planejamento estatístico

Adotou-se o projeto fatorial fracionado para obtenção de diferentes formulações, visto que o mes-

TABELA I
Adjuvantes farmacotécnicos (fator variável) em diferentes concentrações, representando dois níveis (máximo e mínimo)

Fator (variável)	Nível máximo (+)	Nível mínimo (-)
x ₁ : Celulose microcristalina	40	20
x ₂ : Lactose	50	30
x ₃ : Gelatina em pó	20	10
x ₄ : Talco	10	5

mo considera o efeito de vários fatores e seus níveis. Foram fixados dois níveis e 4 variáveis, conforme Tab. I.

A equação que expressa o número de formulações tem sido descrita por 2ⁿ, em que 2 é o número de níveis e n é o número de variáveis.

Procedendo-se à substituição obteve-se 2⁴, ou seja, 16 formulações diferentes. Este valor foi fracionado a ¼, reduzindo o número total de 16 formulações para apenas 4 (Tab. II).

Foi necessário adicionar amido em pó como diluente em quantidades variáveis, mas suficientes para obtenção de comprimidos com peso igual a 610mg. A quantidade de solução aglutinante foi igual para todos os granulados, contribuindo para fornecer comprimidos com peso médio final de 620mg (Tab. III).

• Peso médio, diâmetro e espessura

Foram selecionadas 30 unidades, tendo-se determinado o peso médio, diâmetro e espessura (mm). A Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (F. Bras. 4) preconiza que comprimidos com peso superior a 300mg podem ter variação de peso de 5% e não mais que duas unidades poderão apresentar o dobro desse percentual.

• Friabilidade e dureza

Foram testados 20 comprimidos quanto à friabilidade e dureza. A friabilidade máxima preconizada pela F. Bras. 4 é de 1,5%. No que se refere à dureza, o mínimo permitido pela mesma é de 4,5Kgf.

• Teste de dissolução

Para este ensaio foram utilizados 6 comprimidos. A Farmacopéia Americana 23ª ed. (USP 23) recomenda que a quantidade mínima dissolvida seja de 75%, sob as seguintes condições: 900mL de água degaseificada; sistema de agitação a pá; velocidade de agitação 100rpm, mantendo-se a temperatura de 37 ± 0,5°C; tempo para execução do teste: 30 minutos.

TABELA II
Variações obtidas dos excipientes para cada formulação, através do projeto fatorial fracionado a ¼ ou 25%

X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
Celulose microcristalina	Lactose	Gelatina	Talco
-20	-30	+20	+10
+40	-30	+20	-5
-20	+50	-10	-5
+40	+50	-10	+10

TABELA III
Formulações obtidas com base no projeto fatorial fracionado, a partir dos excipientes e respectivas quantidades utilizadas

Formulações	F1	F2	F3	F4
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Carbonato de cálcio	500	500	500	500
Celulose microcristalina	20	40	20	40
Lactose	30	30	50	50
Gelatina em pó	20	20	10	10
Talco	10	5	5	10
Amido em pó	30	15	25	0
PVP (sol. alcoólica 10%)	10	10	10	10
Peso total	620	620	620	620

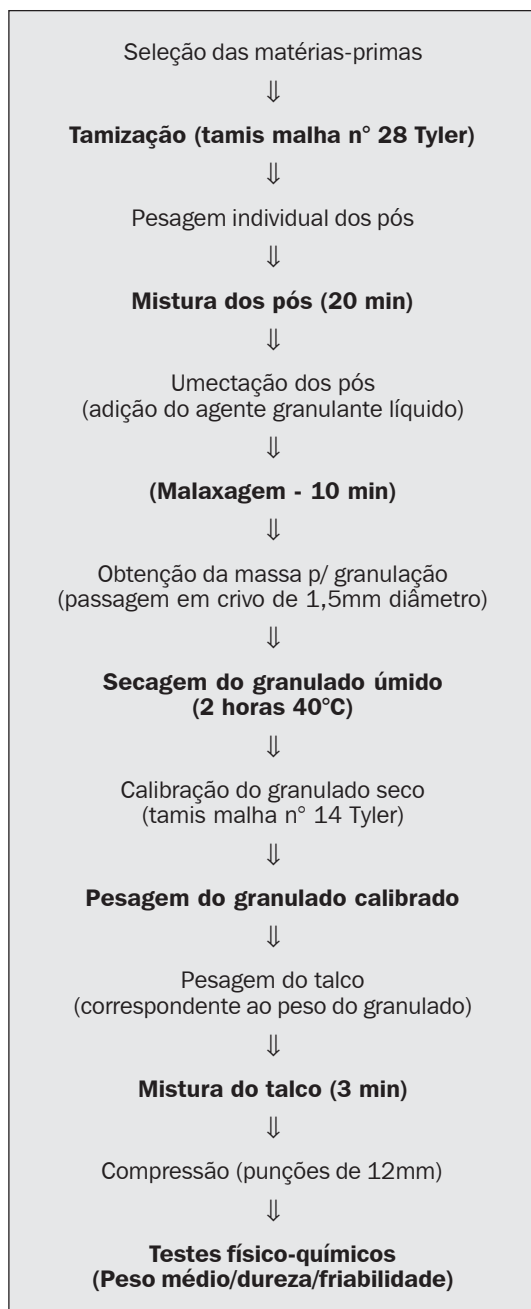
• **Tempo de desintegração**

Para este ensaio foram testadas 6 unidades. Como sistema empregou-se cesta com rede e 6 tubos de acrílico, com os respectivos discos. O meio de desintegração empregado foi água destilada, manteve-se a temperatura a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. O tempo máximo, para desintegração dos comprimidos, recomendado pela F. Bras. 4 é de 30 minutos.

• **Teor de carbonato de cálcio nos comprimidos**

Foram utilizadas 20 unidades e submetidas a trituração, após retirou-se uma fração do pó obtido e procedeu-se à sua quantificação. A USP 23 recomenda que o teor de carbonato de cálcio deve estar compreendido entre 95 e 105%.

• **Preparação dos comprimidos**



RESULTADOS

A avaliação das características físico-químicas como peso, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, porcentagem dissolvida e teor de carbonato de cálcio, está descrita na Tab. IV e Figs. 1, 2 e 3.

TABELA IV
Características físico-químicas de 4 formulações de comprimidos contendo 500mg de carbonato de cálcio, obtidas através de projeto fatorial fracionado a 25%

Formulações	F1	F2	F3	F4
Diâmetro (mm) ± DP	12,02±0,01	11,40±0,06	12,00±1,03	12,02±0,01
Espessura (mm) ± DP	3,58±0,01	3,35±0,05	3,45±0,32	3,69±0,01
Peso médio (mg) ± DP	616,03 ±4,21	618,88 ±9,48	607,66 ±5,88	624,97 ±7,62
Friabilidade (%)**	0,14	0,15	0,11	0,12
Dureza (Kp) ± DP**	11,03±0,62	11,05±0,92	9,18±1,03	10,73±0,40
% Dissolvida em 30 min ± DP*	80,27 ±3,85	10,40 ±2,66	78,33 ±1,94	69,51 ±3,11
Tempo de desintegração (min)	9	17	9	25
Teor de CaCO ₃ /mg/comp.	498,85	492,59	488,73	502,21

DP = Desvio-padrão -n=30

DP** n=20

DP* n=6

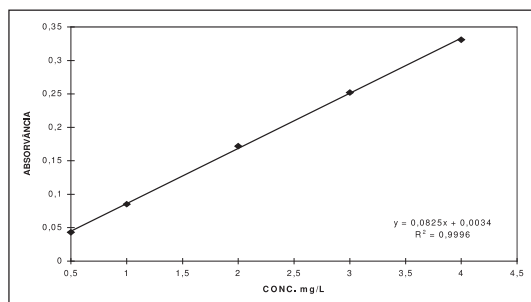


FIG. 1 - Retas de calibração obtida por espectrofotometria de absorção atômica de soluções de carbonato de cálcio (substância química de referência) nas concentrações de 0,5 a 4mg/L.

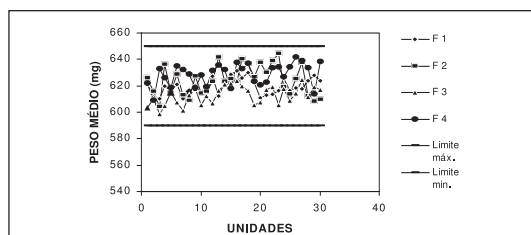


FIG. 2 - Valores unitários, expressos em miligramas, referentes ao peso dos comprimidos de carbonato de cálcio, 30 unidades de cada formulação (F1 a F4).

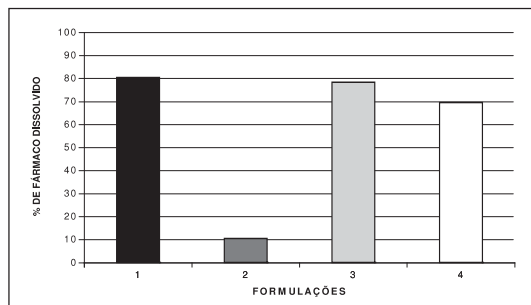


FIG. 3 - Porcentagem de carbonato de cálcio liberado em 30 minutos no teste de dissolução. Valores médios de 6 comprimidos, formulações 1, 2, 3 e 4.

DISCUSSÃO

O peso médio dos comprimidos de carbonato de cálcio das formulações propostas variou entre 607,66 a 624,97mg. A Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (F. Bras. 4) permite que os comprimidos com peso superior a 300mg possam oscilar em $\pm 5\%$. Neste caso, todas as amostras atenderam às especificações.

Para a friabilidade a F. Bras. 4 tolera uma perda de pó até 1,5%, no entanto, nas preparações os valores se situaram entre 0,11 e 0,15%, estando de conformidade. No que se refere ao parâmetro dureza, a referida farmacopéia não aprova comprimidos com dureza menor que 4,5kgf que corresponde a 4,5Kp, mas nada menciona quanto à dureza máxima. Assim, todos os comprimidos cumpriram com as especificações.

Em 1953, Higuchi observou que existia influência da força empregada na compressão de comprimidos sobre a velocidade de dissolução do fármaco⁵. Embora Prista *et al.*¹¹ concordem com o fato, relatam que a velocidade de desintegração e dissolução também dependem do grau de solubilidade dos constituintes do comprimido.

Em relação ao teste de dissolução SKOUG *et al.*¹¹, descrevem detalhes técnicos e sua importância na indústria farmacêutica. O método adotado seguiu as recomendações da USP 23¹² que indica para o carbonato de cálcio o valor de Q=75% ao final de 30 minutos. Isto significa que nesse tempo, não menos que 75% do fármaco deve estar dissolvido. Para ser aprovado no 1º estágio, das 6 unidades testadas, apenas uma poderá liberar o fármaco abaixo de 75%.

Verificou-se que apenas duas preparações (F1 e F3) atenderam às especificações. Os comprimidos das preparações F2 e F4 liberaram 10,4 e 69,51% respectivamente, do fármaco, sendo portanto, reprovadas neste teste.

O tempo de desintegração das amostras F1 e F3 foi de 9 minutos, enquanto que para as amostras F2 e F4 foi de 17 e 25 minutos, respectivamente. Vários autores têm mencionado que é difícil se obter uma relação entre o teste de dissolução e o tempo de desintegração, visto que, no último se observa, durante o ensaio elevado grau de turbulência.

Embora as preparações F1 e F3 tenham sido aprovadas em todos os testes, presume-se que o fato seja devido à elevada concentração de amido em relação às demais. Esperava-se que nas amostras F3 e F4 que possuem maior concentração de lactose, apresentassem valores de dureza mais elevados, no entanto, esse efeito não foi notado. Possivelmente, a gelatina tenha sido responsável pelo

discreto aumento na dureza dos comprimidos das amostras 1 e 2.

As concentrações elevadas de celulose microcristalina (MC101) nas preparações F2 e F4 também não justificam a baixa liberação do fármaco a partir das mesmas. Todavia, o fabricante recomenda que o produto, para exercer efeito desintegrante, deverá ser empregado em concentrações de 10 a 30%. A quantidade empregada foi, relativamente, menor ao mínimo indicado.

Dentre todas as preparações, a amostra 1 foi a que mostrou melhor desempenho, tendo no teste de dissolução liberado 80,27% do fármaco.

Cabe ressaltar ainda, que nos casos de dificuldade de deglutição dos comprimidos, os mesmos podem ser desintegrados por força mecânica em meio copo de água, procedendo-se a seguir à sua administração.

O método de delineamento fatorial fracionado, prestou-se para detectar efeitos de diferentes fatores, suas interações e/ou condições, permitiu reduzir o número de experimentos e auxiliou a elucidar os resultados.

REFERÊNCIAS

1. Bolton, S. *Pharmaceutical statistics - Practical and clinical applications*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1990, p. 308-337.
2. *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*, (DEF 01/02), 30ª ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2001. 1076p.
3. *Farmacopéia Brasileira* 3ª ed., São Paulo: Atheneu, 1977. p.185-187.
4. *Farmacopéia Brasileira*, 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1, p. V.1.3.1, V.1.3.2, V.1.4.1, V.1.5.
5. Ferraz, H.G. - Fatores determinantes da dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Parte I: formulação e tecnologia de fabricação. *Infarma* v.3, nº1/6, p.17-19, 1994.
6. Guyton, A.C., *Tratado de fisiologia médica*, 4ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1973.
7. Henry, J.B.M.D. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*, 18ª ed., São Paulo: Manole, 1995. p.174-175.
8. Korolkovas, A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995/1996.
9. *Martindale - Extra pharmacopeia*, 31ª ed., London: Royal Pharmaceutical Society, 1996, p. 873-874.
10. Prista, L.N., Alves, A.C., Morgado, R.M.R. *Técnica farmacêutica e farmácia galénica*. v.1, 4.ed. Porto: Fundação Calouste Gulbenkian, 1992. 1134p.
11. Skoug, J.W., Halstead, G.W., Theis, D.L., Freeman, Fagam, D.T., Rohrs, B.R. - Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. *Pharmaceutical Technol.* v.1, (abril), 1997, p. 34-43.
12. *United States Pharmacopoeia*, 23. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 1996, p.1838-39.
13. Viana, U. *Histofisiologia do Tecido Ósseo*. Conhecimentos básicos de reumatologia. São Paulo: De Angeli, 1974.

Endereço para correspondência

José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho
Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Farmácia e Bioquímica - Dep. Farmacêutico
E-mail: pinho@fbio.ufjf.br