

# Obtenção de comprimidos contendo cálcio de conchas de ostras: pré-formulação e biodisponibilidade comparativa

Lívio César Cunha Nunes, Aíla Karla Mota Santana, José Lamartine Soares Sobrinho, Mônica Felts de La Roca, Ednaldo Queiroga de Lima e Pedro José Rolim Neto\*

Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM), Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil. \*Autor para correspondência. e-mail: [prolim@ufpe.br](mailto:prolim@ufpe.br)

**RESUMO.** A osteoporose é uma doença que afeta um número significativo de pessoas no mundo todo, em especial nos países subdesenvolvidos. Nesse contexto, o pó de concha de ostra, que constitui uma fonte de cálcio, aparece como uma oportunidade de utilizar os recursos naturais da região litorânea brasileira, na suplementação alimentar de sua população. O estudo se propôs a aproveitar essa fonte natural de cálcio, incorporando-a na forma farmacêutica comprimido. O estudo foi desenvolvido em duas etapas, a primeira com a otimização da matéria-prima a partir de conchas de ostra, desde o processo de seleção até a transformação da concha de ostra em pó, com caracterização físico-química e pré-formulação desse pó. A segunda etapa foi a obtenção dos comprimidos desde o desenvolvimento até os ensaios de biodisponibilidade comparativa. Os estudos de pré-formulação e o planejamento fatorial dos excipientes (aglutinante, lubrificante e desintegrante) permitiram obter com economia e performance comprimidos com biodisponibilidade semelhante à referência Os-cal®.

**Palavras-chave:** osteoporose, cálcio, pó de concha de ostra, comprimidos.

**ABSTRACT.** Obtaining tablets with calcium from oyster shells: preformulation and comparative bioavailability. Osteoporosis is a disease that affects a significant number of people in the world, particularly in developing countries. In this context, the powder of oyster shells, found to be a calcium source, emerges as one opportunity to use the natural resources from the Brazilian coast region for alimentary supplementation. This study proposes the use of this natural source of calcium, incorporated in tablets. The study was developed in two parts. The first was concerned with optimizing the raw material from oyster shells, from the selection process until the transformation of the oyster shell into dust; and with the physicochemical evaluation and preformulation of this dust. The second part consisted of obtaining tablets, from the development until the comparative evaluation of bioavailability. The studies on preformulation and factorial planning of the excipients (binding agent, levigating agent and disintegrants) have made possible to obtain tables with a similar bioavailability, in terms of economy and performance, to the medicine reference Os-cal®.

**Key words:** osteoporosis, calcium, oyster shells, tablets.

## 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). Essa perda óssea é mais frequente em mulheres, nas quais começa a ocorrer por volta dos 35 anos de idade em uma proporção de 1% a 1,5% ao ano. Durante a menopausa esse número aumenta para 3% a 5% ao ano. No entanto, esse processo pode ser iniciado ainda na adolescência, quando a dieta alimentar não é

adequada (Silva *et al.*, 2003).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), no Reino Unido cerca de 23% das mulheres com idade superior a 50 anos sofre de osteoporose. (Woolf e Pfleger, 2005). Nos EUA, estima-se que 40% das mulheres na menopausa terão uma fratura óssea ao longo de suas vidas decorrente da osteoporose. Esses números representam gastos nos hospitais norte-americanos na ordem de 12 bilhões de dólares ao ano e projeta-se que podem chegar a 60 bilhões em 2010. Em função disso, o investimento em pesquisas sobre essa doença chega a 137 milhões de dólares, número inferior somente às pesquisas contra o câncer e a artrite (Lidgren, 2003).

Em vista disso, a osteoporose constitui-se em um grande problema de saúde pública, sobretudo em países subdesenvolvidos, onde as carências nutricionais são mais pronunciadas. No Brasil, acredita-se que a realidade seja ainda mais preocupante; a Sociedade Brasileira de Osteoporose (Sobrao) estima que cerca de 15 milhões de brasileiros tenham essa doença (Sobrao, 2006).

Estudos de vários autores evidenciaram um declínio na eficiência da absorção de cálcio e conseqüente perda de massa óssea com o aumento da idade do indivíduo (Ireland e Fordtran, 1973; Nordin et al., 1975; Gallagher et al., 1979). Mulheres, especialmente durante e após o período da menopausa, parecem requerer ingestões de cálcio maiores que as usuais (de 400 a 600 mg dia<sup>-1</sup>) para alcançar um balanço de cálcio favorável (Recker e Heaney, 1985; Heaney e Recker, 1986). O Instituto de Medicina da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América (EUA) recomenda uma ingestão diária de 1200 mg de cálcio para mulheres acima de 50 anos (Hughes, 1998).

Suplementos de cálcio na forma de carbonato de cálcio têm mostrado aumento no balanço de cálcio e redução da perda óssea em mulheres idosas (Recker et al., 1977). Vários outros estudos vêm demonstrando que a perda óssea é minimizada por administração de suplementos de cálcio em várias formas (Lee et al., 1981; Thallasinos et al., 1982).

Dos suplementos de cálcio comercialmente disponíveis, o carbonato de cálcio possui a maior proporção (40%) do elemento cálcio. 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.

As formas farmacêuticas sólidas são as mais prescritas, devido à conveniência da administração e ao conforto do paciente, mas são, entretanto, as que apresentam maiores problemas de biodisponibilidade, pois implicam processos farmacêuticos adequados que provam uma boa desintegração e dissolução, que levam à liberação e à absorção da substância ativa (Storpirtis, 1998).

Sendo assim, como forma de aproveitamento dos recursos naturais, seguindo as diretrizes da atual política de medicamentos no Brasil, que visa ao incentivo das pesquisas que aproveitem o vasto potencial terapêutico da fauna e flora nacionais, com evidências de suas propriedades medicamentosas, foram desenvolvidos, de forma inédita, estudos na área de tecnologia farmacêutica na obtenção de comprimidos à base do pó de conchas de ostras (PCO)

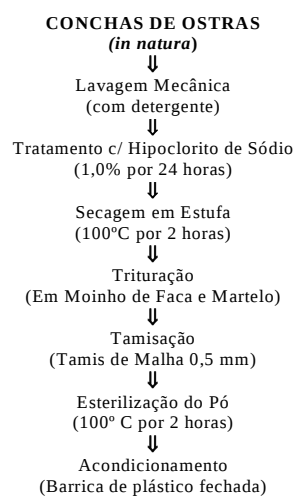
obtido por meio das conchas de ostras coletadas na região litorânea da cidade do Recife, Estado de Pernambuco, atualmente descartadas.

## Materiais e métodos

### Beneficiamento das conchas de ostras

As conchas de ostra foram obtidas do molusco bivalve da família Ostreidae, cuja sinonímia científica é *Crassostrea risiphora*, coletadas na região litorânea da cidade do Recife, Nordeste do Brasil, por meio de parceria entre a cooperativa de pescadores da região com a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Estado de Pernambuco, gerando uma fonte alternativa de renda para essa população.

As conchas de ostra coletadas são inicialmente submetidas a uma triagem com o objetivo de separar materiais estranhos ou partes alteradas do material, procedendo-se a uma lavagem mecânica com detergente para remoção de resíduos orgânicos. Após a lavagem, as conchas são imersas em solução de hipoclorito de sódio 1% por 24 horas e secas em estufa a 100°C por 2 horas, para a remoção dos resíduos de cloro. As conchas de ostras secas foram trituradas em moinho de facas e martelo e tamisadas em malha de aproximadamente 0,5 mm. A coleta do pó foi feita de forma seletiva, retornando à trituração o pó mais grosseiro. Leva-se o pó novamente à estufa para esterilização a uma temperatura de 100°C por 2 horas, de forma a eliminar as possíveis contaminações ocorridas durante o processo de tamisação. Todo o tratamento das conchas até à obtenção do pó está esquematizado em fluxograma na Figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma de obtenção do pó de conchas de ostras (PCO).

## Caracterização físico-química e pré-formulação do pó de conchas de ostras

### Composição do pó de concha de ostra

Efetuiu-se a análise da composição química do pó de conchas de ostras (PCO) obtido, por meio da comparação com outras matérias-primas obtidas encontradas no mercado brasileiro (fornecedores A e B), determinando-se o teor de cálcio, bem como de outros componentes por meio de espectrofotometria de absorção atômica (Farmacopéia Brasileira IV, 2000).

### Análise granulométrica

A distribuição granulométrica do pó de conchas de ostras obtido e das matérias-primas dos fornecedores A e B 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 Portuguesa V (1987). Foi realizada a análise micrométrica para a avaliação da distribuição granulométrica bem como para a determinação do diâmetro médio das partículas (Staniford, 2005).

### Tempo de escoamento e ângulo de repouso

O tempo de escoamento e o ângulo de repouso foram realizados segundo especificações da Farmacopéia Portuguesa V (1987) e constituíram parâmetros norteadores para o desenvolvimento da formulação, sobretudo na definição da via de obtenção da forma farmacêutica comprimido.

### Planificação experimental de excipientes na concepção de comprimidos

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 de bancada (LB). 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<sup>3</sup>, em que foram estudados 3 fatores em dois níveis (Tabela 1); os experimentos foram ordenados ao acaso e sem reposição (Tabela 2); as classes dos adjuvantes que foram estudados nessa etapa foram: aglutinantes, lubrificantes e desintegrantes (Montgomery, 2004).

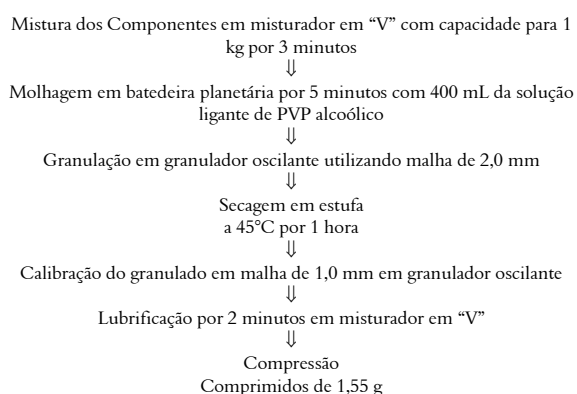
**Tabela 1.** Fatores e níveis para a realização do planejamento fatorial do estudo de pré-formulação.

| Fatores                      | Níveis  |
|------------------------------|---------|
| A: Polivinilpirrolidona      | + 6,60% |
|                              | - 4,60% |
| B: Glicolato de amido sódico | + 2,93% |
|                              | - 0,93% |
| C: Talco                     | + 2,50% |
|                              | - 1,50% |

**Tabela 2.** Avaliação padrão dos efeitos principais dos excipientes e interação em um planejamento fatorial 2<sup>3</sup>.

| Ensaio | Tratamentos | Efeitos |   |   | Interações |    |        | Resultados     |
|--------|-------------|---------|---|---|------------|----|--------|----------------|
|        |             | A       | B | C | AB         | AC | BC ABC |                |
| 1      | (1)         | -       | - | - | +          | +  | +      | Y <sub>1</sub> |
| 2      | A           | +       | - | - | -          | -  | +      | Y <sub>2</sub> |
| 3      | B           | +       | + | - | -          | +  | -      | Y <sub>3</sub> |
| 4      | AB          | -       | + | + | +          | -  | +      | Y <sub>4</sub> |
| 5      | C           | +       | + | + | +          | -  | +      | Y <sub>5</sub> |
| 6      | AC          | -       | + | - | -          | +  | +      | Y <sub>6</sub> |
| 7      | BC          | -       | + | + | -          | -  | +      | Y <sub>7</sub> |
| 8      | ABC         | +       | + | + | +          | +  | +      | Y <sub>8</sub> |

O processo de compressão foi realizado com lotes de bancada (LB) de 500 g em máquina excêntrica, utilizando punção oblongo, segundo metodologia descrita em fluxograma (Figura 2).



**Figura 2.** Fluxograma de produção de comprimidos de pó de conchas de ostras (PCO).

### Controle de qualidade dos comprimidos

Os comprimidos foram avaliados segundo a Farmacopéia Brasileira IV (2000) quanto ao peso médio, à dureza, à friabilidade, à desintegração, ao teor e à dissolução. Utilizaram-se padrões de referência de cálcio de concentrações conhecidas para construção da curva de calibração e para a identificação das concentrações das amostras.

### Liodisponibilidade comparativa

O lote de bancada com os melhores resultados de qualidade foi submetido à liodisponibilidade comparativa com o produto de referência Os-cal<sup>®</sup> (produzido pela Hoescht Maron Roussel), o qual,

segundo estudos de Brennen *et al.* (1991), das 27 apresentações comercializadas nos Estados Unidos da América (EUA), apresentou-se como uma das formulações de melhor biodisponibilidade.

## Resultados e discussão

### Caracterização físico-química e pré-formulação do pó de conchas de ostras

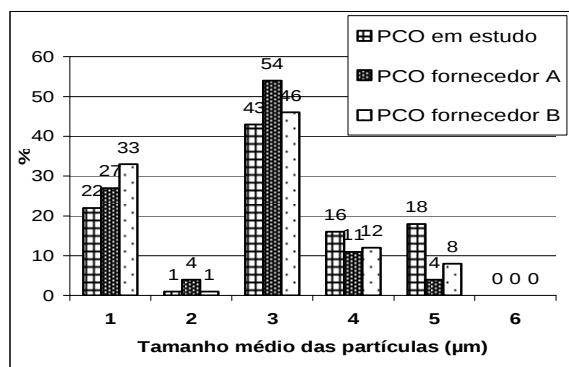
As composições do pó de conchas de ostras em estudo e das matérias primas comerciais estão representadas na Tabela 3. Evidencia-se um elevado teor de cálcio em todas as amostras analisadas, comprovando ser uma excelente fonte natural desse elemento. Esses dados foram utilizados também como base para o cálculo da dosagem de cálcio a ser veiculada nos comprimidos.

**Tabela 3.** Composição química comparada do pó de conchas de ostras (PCO).

| Determinações | PCO em estudo | PCO Fornecedor A | PCO Fornecedor B |
|---------------|---------------|------------------|------------------|
| Cálcio        | 52,47         | 51,34            | 50,20            |
| Magnésio      | 0,87          | 0,69             | 0,51             |
| Ferro         | 0,23          | 0,09             | 0,48             |
| Sódio         | 0,87          | 0,74             | 0,81             |
| Potássio      | 0,04          | 0,04             | 0,04             |

Fonte: Lamsa – Laboratório de Análise Mineral, Solos e Águas, UFPE.

A distribuição granulométrica dos pós de conchas de ostras (PCO) mostrou-se semelhante entre as amostras, nas quais quase 50% das partículas possuem tamanho médio entre 105-210  $\mu\text{m}$ , conforme Figura 3. A repartição granulométrica está diretamente relacionada com a dissolução e esta, com a absorção. Partículas mais finas tendem a se dissolver mais facilmente e, conseqüentemente, ser absorvidas com maior velocidade devido à maior superfície de contato entre o fármaco e o meio de dissolução (Ashford, 2005).



**Figura 3.** Distribuição granulométrica das amostras de pós.  
**Legenda.** 1 - < 88,0  $\mu\text{m}$ ; 2 - 105 - 88  $\mu\text{m}$ ; 3 - 210 - 105  $\mu\text{m}$ ; 4 - 250 - 210  $\mu\text{m}$ ; 5 - 420 - 250  $\mu\text{m}$  e 6 - >420,0  $\mu\text{m}$

A análise micrométrica forneceu dados para a determinação dos diâmetros médios das partículas componentes de cada amostra de pó (Tabela 4). Esses dados nos permitem constatar que o pó de conchas de ostras em estudo teve um maior diâmetro médio das partículas em relação às matérias-primas dos fornecedores A e B. No entanto as partículas com tamanho maior que 250  $\mu\text{m}$  apresentam, normalmente, características de fluxo livre, sendo menos coesivas que as partículas finas, pois são mais afetadas pela força gravitacional. Entretanto, à medida que o tamanho se torna menor que 100  $\mu\text{m}$ , os pós tendem a ser coesivos e os problemas de fluxo surgem com maior probabilidade (Staniford, 2005).

**Tabela 4.** Análise micrométrica dos pós de conchas de ostras.

| CG ( $\mu\text{m}$ )          | $\mu\infty$ ( $\mu\text{A}$ ) | m ( $\mu\text{m}$ ) | F% (1) | F% (2) | F% (3) | F x m (1) | F x m (2) | F x m (3) |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|--------|--------|--------|-----------|-----------|-----------|
| <420                          | -                             | 0                   | 0      | 0      | 0      | 0         | 0         | 0         |
| 420 - 250                     | 170                           | 335                 | 18     | 4      | 8      | 6030      | 1340      | 2680      |
| 250 - 210                     | 40                            | 230                 | 16     | 11     | 12     | 3680      | 2530      | 2760      |
| 210 - 105                     | 105                           | 157,5               | 43     | 54     | 46     | 6772,5    | 8505      | 7245      |
| 105 - 88                      | 17                            | 96,5                | 1      | 4      | 1      | 96,5      | 386       | 96,5      |
| >88                           | 88                            | 44                  | 22     | 27     | 33     | 968       | 1188      | 1452      |
| Total                         |                               |                     |        |        |        | 17547     | 13949     | 14233,5   |
| Diâmetro médio das partículas |                               |                     |        |        |        | 175,47    | 139,49    | 142,33    |

Legenda: 1. PCO em estudo; 2. PCO fornecedor A; 3. PCO fornecedor B.

No estudo de fluxo do PCO, não houve escoamento espontâneo das amostras, as quais só escoavam quando submetidas a uma força externa (pressão ou vibração). Dessa forma, o tempo de escoamento foi considerado infinito. Esse dado evidencia dificuldades reológicas desse material na máquina de compressão, juntamente com o diâmetro médio das partículas apresentado, evidenciando a necessidade de granulação e de incorporação de um lubrificante na formulação. Essas conclusões são reforçadas pela avaliação do ângulo de repouso que, para todas as três amostras analisadas, apresentou um resultado entre 40 a 57°, valores estes obtidos para materiais com propriedades de fluxo deficientes, enquanto ângulos de repouso mínimos, próximos a 25°, correspondem a propriedades de fluxo muito boas (Staniford, 2005).

### Desenvolvimento técnico dos comprimidos

Os comprimidos foram obtidos por meio da via úmida, porque foi constatado que pó apresenta uma baixa propriedade de fluxo e uma baixa compressibilidade. Essas propriedades são fatores fundamentais na escolha do método de produção de comprimidos. Esses fatores tornam a compressão direta uma opção inadequada, pois influenciam diretamente na uniformidade de peso dos

comprimidos por meio da alimentação do pó pelo alimentador e da capacidade de enchimento da matriz da máquina de comprimir; surgimento de descabeçamento (*capping*) ou laminação do comprimido, por meio de excesso de ar retido no pó devido a um fluxo irregular e aos problemas de lubrificação ocasionados pelo excesso de partículas finas no pó devido a um fluxo irregular, o que incrementa o atrito entre as partículas, as punções e as paredes (Staniford, 2005)

Utilizou-se para a granulação a solução alcoólica de polivinilpirrolidona, polímero sintético que é utilizado como agregante. Adicionou-se talco como lubrificante, obtendo-se bons resultados de compressão. O talco apresenta ótimas propriedades lubrificantes e antiaderentes, mas, por ser altamente hidrofóbico, pode interferir na desintegração do comprimido, parâmetro crucial na biodisponibilidade desse produto. Dessa forma, a adição do desintegrante, glicolato de amido sódico, faz-se de maneira a facilitar a desintegração do comprimido e, conseqüentemente, aumentar a velocidade de dissolução do cálcio no meio.

A otimização da formulação, de acordo com o planejamento fatorial (Tabela 2), evidenciou, conforme os resultados do controle de qualidade (Tabela 5), o melhor desempenho no Lote de Bancada 7 (Tabela 6), principalmente com relação ao tempo de desintegração. Todos os pilotos analisados, contudo, apresentaram-se de acordo com as especificações farmacopéicas (Farmacopéia Brasileira IV, 2000), valorizando a escolha qualitativa dos seus componentes.

Evidenciou-se a ocorrência de comportamentos diferenciados para a influência das interações entre aglutinante, desintegrante e lubrificante.

O comportamento do Glicolato de Amido Sódico pode ser comparado entre LB2 e LB5 bem como entre LB4 e LB7, em que se constata que, quando se tem uma menor concentração de Polivinilpirrolidona (PVP) na formulação, a variação do tempo de desintegração dos lotes com menor e maior concentração de Glicolato é menor do que quando se tem uma maior concentração de PVP na formulação, o que evidencia que o Glicolato exerce a sua função de desintegrante independente da concentração do agente aglutinante. Essas funções, porém, é mais evidenciada quando o agente aglutinante está em alta concentração.

Conseqüentemente, ao analisar o comportamento do Polivinilpirrolidona (PVP) na comparação dos lotes LB7 e LB8 bem como entre LB1 e LB2, analisa-se que o PVP consegue influenciar mais na desintegração dos comprimidos

quando o Glicolato está em menor concentração na formulação, confirmando o resultado descrito acima. Conclui-se que o Glicolato em maior concentração influencia na desintegração de maneira que as alterações na concentração de PVP ficam menos evidenciadas para esse teste.

**Tabela 5.** Resultados dos controles de qualidade dos 8 Lotes de Bancada (LB) desenvolvidos e especificações da Farmacopéia Brasileira IV (1998).

| Lotes de Bancada | Teor (%)     | Peso Médio (g) | Dureza (Kgf) | Friabilidade (%) | Desintegração (min) |
|------------------|--------------|----------------|--------------|------------------|---------------------|
| 1                | 98,32        | 1,555          | 14,85        | 0,17             | 5                   |
| 2                | 99,00        | 1,551          | 14,95        | 0,12             | 11                  |
| 3                | 98,80        | 1,560          | 14,95        | 0,11             | 4                   |
| 4                | 98,56        | 1,559          | 15,00        | 0,08             | 3                   |
| 5                | 100,2        | 1,562          | 13,40        | 0,13             | 4                   |
| 6                | 99,10        | 1,552          | 14,95        | 0,16             | 2                   |
| 7                | <b>99,80</b> | <b>1,551</b>   | <b>15,00</b> | <b>0,11</b>      | <b>1</b>            |
| 8                | 97,98        | 1,551          | 14,95        | 0,06             | 4                   |
| Especificações   | 92,5-107,5%  | 1,5± 5%        | >8,0         | <1,5%            | <30min              |

**Tabela 6.** Composição quali-quantitativa dos Lotes de Bancada desenvolvidos.

| Fórmula                                 | Percentual % |        |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------------------------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                         | LB1          | LB2    | LB3    | LB4    | LB5    | LB6    | LB7    | LB8    |
| Pó de Concha de Ostra                   | 80,64        | 80,64  | 80,64  | 80,64  | 80,64  | 80,64  | 80,64  | 80,64  |
| Celulose Micro-cristalina 101/102 (1:1) | 9,33         | 9,33   | 9,33   | 9,33   | 9,33   | 9,33   | 9,33   | 9,33   |
| Talco                                   | 1,5          | 1,5    | 2,5    | 2,5    | 1,5    | 1,5    | 2,50   | 2,5    |
| Glicolato de amino Sódico               | 0,93         | 0,93   | 0,93   | 0,93   | 2,93   | 2,93   | 2,93   | 2,93   |
| Polivinilpirrolidona                    | 4,9          | 6,6    | 6,6    | 4,6    | 6,6    | 4,6    | 4,6    | 6,6    |
| Massa Total                             | 100,00       | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

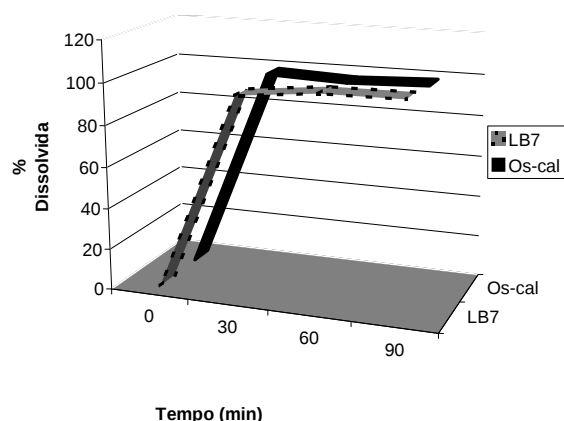
O talco tem sua função avaliada na comparação entre LB6 e LB7 bem como entre LB2 e LB3 e sua concentração em maior ou menor porcentagem em nosso estudo não apresenta grandes influências na desintegração dos comprimidos obtidos, não prejudicando a biodisponibilidade da forma farmacêutica.

#### Liodisponibilidade comparativa

O estudo comparativo realizado entre os comprimidos do LB7 e o medicamento de referência OS-CAL<sup>®</sup> está representada na Tabela 7, bem como os seus perfis de dissolução estão sendo representados pela Figura 4. Os resultados revelam que os comprimidos desenvolvidos no estudo possuem um perfil de dissolução de qualidade semelhante ao produto de referência.

No caso de comprimidos revestidos destinados à desintegração e à liberação rápidas do fármaco nos fluidos gastrintestinais, o revestimento deverá dissolver-se ou romper-se antes que esses processos ocorram. O revestimento de um núcleo com uma

película de polímero solúvel em água, como a hidroxipropilmetilcelulose, não influirá na velocidade de desintegração do núcleo do comprimido e subsequente dissolução do fármaco, desde que o revestimento peliculado se dissolva rapidamente e de forma independente do pH, nos fluidos gastrintestinais (Ashford, 2005).



**Figura 4.** Liodisponibilidade comparativa entre LB7 e medicamento de referência Os-cal®.

**Tabela 7.** Comparação do comprimido à base de pó de conchas de ostras: LB7 e medicamento de referência Os-cal® (Farmacopéia Brasileira IV, 2000).

| Parâmetros    | LB7      | Os-cal®  | Especificações |
|---------------|----------|----------|----------------|
| Peso Médio    | 1,55 g   | 1,59 g   | 1,5±10%        |
| Friabilidade  | 0,38%    | *        | <1,5%          |
| Desintegração | 5min     | 10min    | <30min         |
| Dureza        | 15,0 Kgf | 9,58 Kgf | >8,0           |
| Teor          | 104,0%   | 102,5%   | 92,5-107,5%    |
| Dissolução    | 96,2%    | 98,6%    | 75% -30min     |

\*não se aplica a comprimido revestido.

Dessa maneira, o resultado obtido com o estudo de liodisponibilidade comparativa realizado entre LB7 e Os-cal®, comparando um núcleo de comprimido (LB7) e um comprimido revestido peliculado, contendo, em sua solução de revestimento, hidroxipropilmetilcelulose (Os-cal®), pode ser considerado para efeito de estudo comparativo de disponibilidade de fármaco *in vitro*.

## 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, lubrificante e desintegrante com economia e performance, sobretudo com o indicativo do perfil de dissolução, comparável ao produto de referência.

Esses resultados permitem afirmar que o produto

desenvolvido apresenta uma qualidade satisfatória e poderá contribuir para o maior acesso da população a uma fonte de cálcio oriunda da biodiversidade litorânea do nordeste brasileiro, gerando uma cadeia de fonte de renda que inclui desde o catador de concha de ostra até a indústria farmacêutica brasileira.

## Agradecimentos

Os autores agradecem pelo financiamento ao CNPq e ao Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe).

## Referências

- ASHFORD, M. Biodisponibilidade - fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M.E. (Ed.). *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 17, p. 245-63.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. Parte II, 2º Fascículo. 2000. p. 88.
- FARMACOPEIA PORTUGUESA, 5. ed. Lisboa: Imprensa Nacional - Casa da Moeda, 1987.
- GALLAGHER, J.C. et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J. Clin. Invest.*, Pennsylvania, v. 64, p. 729-736, 1979.
- HEANEY, R.P.; RECKER, R.R. Distribution of calcium absorption in middle-age women. *Am. J. Clin. Nutr.*, Stanford, v. 43, p. 299-305, 1986.
- HUGHES, D. Osteoporosis treatment and the calcium requirement. *Am. J. Clin. Nutr.*, Stanford, v. 67, p. 5-6, 1998.
- IRELAND, P.; FORDTRAN, J.S. Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. *J. Clin. Invest.*, Pennsylvania, v. 52, p. 2672-2681, 1973.
- LEE, C.J. et al. Effects of supplementation of the diets with calcium and calcium rich foods on bone density of elderly females with osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, Stanford, v. 34, p. 819-23, 1981.
- LIDGREN, L. The bone and joint decade 2000-2010. *Bull. World Health Org.*, Geneve, v. 81, n. 9, p. 629, 2003.
- MONTGOMERY, D.C. *Design and analysis of experiments*. 7. ed. Nova York: John Wiley & Sons, 2004.
- NORDIN, B.E.C. et al. Calcium absorption in the elderly. *Calcif. Tissue Res.*, Heidelberg, v. 21, p. 422-451, 1975.
- RECKER, R.R.; HEANEY, R.P. The effect of milk supplements on calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance. *Am. J. Clin. Nutr.*, Stanford, v. 41, p. 254-263, 1985.
- RECKER, R.R. et al. Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Intern. Med.*, Washington, D.C., v. 87, p. 649-55, 1977.
- SILVA, M.L.N. et al. *A verdade sobre reposição hormonal*. São Paulo: Temas de Hoje, 2003. p. 147-56.

SOBRAO–SOCIEDADE BRASILEIRA DE OSTEOPOROSE. Disponível em: <http://www.sobrao.com.br>. >. Acesso em: 26 maio 2006.

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.

STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacotécnica de medicamentos. Aspectos tecnológicos de garantia de qualidade. *Rev. Racine*, São Paulo, v. 47, p. 53-57, 1998.

THALLASINOS, N.C. *et al.* Calcium balance in

osteoporotic patient on long-term oral calcium therapy with and without sex hormones. *Clin. Sci.*, Portland, v. 62, p. 221-226, 1982.

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.

*Received on August 25, 2005.*

*Accepted on June 02, 2006.*