



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**LEVI MUNIZ ARAÚJO**

**PRODUÇÃO E ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO**  
**GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO**  
**DESENVOLVIDO NA FARMÁCIA ESCOLA DA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FORTALEZA-CE**

**2016**

**PRODUÇÃO E ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO  
GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO  
DESENVOLVIDO NA FARMÁCIA ESCOLA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito à aquisição do grau de Farmacêutico Generalista.

Orientador: Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira

**FORTALEZA-CE**

**2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

A69p

Araújo, Levi Muniz.

Produção e análise físico-química do granulado de carbonato de cálcio desenvolvido na Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará / Levi Muniz Araújo. – 2016.  
51 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Enfermagem, Fortaleza, 2016.

Orientação: Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira.

1. Carbonato de Cálcio. 2. Granulado. 3. Aglutinantes. 4. Propriedades de fluxo. I. Título.

CDD 610.73

---

**PRODUÇÃO E ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO  
GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO  
DESENVOLVIDO NA FARMÁCIA ESCOLA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito à aquisição do grau de Farmacêutico Generalista.

Orientador: Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira(Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dra. Bianca Oliveira Louchard

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Nirla Romero Rodrigues

Universidade Federal do Ceará (UFC)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a principalmente Deus por ter me concebido a graça e oportunidade de cursar a faculdade de farmácia e me formar farmacêutico e por nunca soltar minha mão nos momentos de maior precisão.

Agradeço a minha família pelo infinito amor que sinto estando perto de todos e pelas condições que, com muito esforço, me deram para que pudesse ter a tranquilidade e força necessárias para conquistar essa etapa muito importante na minha vida. Cito individualmente meu pai Francisco das Chagas (Pinto) por nunca deixar faltar o essencial, minha mãe, Maria José, pela educação que me fez ser o homem que sou hoje e por sua preocupação com o bem estar de seus filhos, meu irmão Vitor Muniz por estar sempre unido e junto a mim lutando para alcançarmos os nossos objetivos de vida, a minha irmã Adriana Muniz por sua impressionante garra vitoriosa que me serve de inspiração, a minha avó, praticamente imaculada, que deixou esse mundo dias antes de eu apresentar esse trabalho, que me ensinou muito com sua sinequanon sabedoria e me deu suporte quando precisei para que pudesse estudar.

Agradeço a minha namorada Mariana Ramos e Silva que foi companheira em todos os aspectos nessa caminhada, por seu amor, um anjo que Deus colocou no meu caminho para que eu fosse ajudado a chegar até o fim desse curso, mais que isso, me proporcionou momentos felizes que jamais esquecerei e me abriu os olhos para caminhos que eu deveria seguir.

Agradeço a meus amigos de faculdade, Davi Paiva, Thyago Henrique e todos os mais próximos, que fizeram com que o ambiente acadêmico, muitas vezes árduo, se fizesse mais tranquilo e prazeroso, e por nossas experiências que só se vive em ambiente acadêmico, desde as aprovações nos testes até as viagens que a faculdade proporciona.

Agradeço aos professores, por seus ensinamentos e orientações em relação ao curso e a profissão farmacêutica, em especial a professora Doutora Cristiani Lopes que orientou esse trabalho.

Agradeço a todos os profissionais da Farmácia escola da UFC, pelo convívio e ensinamentos em todos esses meses de estágio.

Agradeço a Banca Examinadora desse trabalho, professora Doutora Nirla Rodrigues, Doutora Bianca Louchard e professora Doutora Cristiani Lopes, por contribuir com a melhoria desse trabalho, disponibilizando tempo e energia para corrigir e avalia-lo.

Por fim, agradeço a Deus novamente, pois todos os agradecimentos que eu possa fazer ao Amor Incondicional ainda assim seria pouco pela vida e felicidade que experimentei e experimentarei nesse mundo.

## RESUMO

**Palavras-Chave:** Carbonato de cálcio, granulado, produção, desenvolvimento, propriedades de fluxo.

O carbonato de cálcio é uma substância muito utilizada como princípio ativo em diversas formulações e formas farmacêuticas. É bastante consumido por indivíduos que possuem patologias ósseas ocasionadas pela deficiência de cálcio no organismo.

A Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará produz e comercializa cápsulas de carbonato de cálcio em diversas formulações. Através do controle de qualidade, observou-se uma ineficiência na etapa de preenchimento das cápsulas, ocasionada pelas propriedades físico-químicas e morfológicas do pó de carbonato de cálcio. Para sanar esse entrave, a Farmácia Escola desenvolveu, em escala de bancada, um processo produtivo de granulado de carbonato de cálcio.

Esse trabalho objetiva transpor, da escala de bancada para a escala de produção, o processo produtivo do granulado de carbonato de cálcio desenvolvido, avaliando suas propriedades de fluxo e características físico-químicas, comparando-o com o pó de carbonato de cálcio.

Utilizou-se a metodologia de granulação por via úmida obtida no desenvolvimento que utiliza carbonato de cálcio, polivinilpirrolidona k-30 como agente aglutinante e água com algumas adaptações para a escala de produção.

Os resultados foram considerados satisfatórios, pois mesmo não tendo sido o melhor possível, os resultados dos testes do granulado produzido em escala de produção foram superiores ao do pó de carbonato de cálcio, sendo ratificado pela comparação entre os certificados de análises de cápsulas produzidas com o pó e o granulado.

## ABSTRACT

**Keywords:** Calcium carbonate, granulated, production, development, flow properties

Calcium carbonate is a substance widely used as active principle in various formulations and dosage forms . It is widely consumed by individuals having bone diseases caused by calcium deficiency in the body.

The Pharmacy School of the Federal University of Ceará produces and sells calcium carbonate capsules in various formulations . Through the quality control , there is an inefficiency in the capsule filling step, caused by the physicochemical and morphological properties of the calcium carbonate powder . To remedy this obstacle , the School Pharmacy developed , bench scale , a production process of calcium carbonate granules .

This study aims to overcome, in bench scale to the production scale , the production process calcium carbonate granulate developed to evaluate its flow properties and physico-chemical characteristics compared with calcium carbonate powder .

Utilizing the granulation methodology wet developing obtained using calcium carbonate, polyvinyl pyrrolidone K- 30 as binder and water with some adjustments to production scale.

The results were satisfactory , since same was not the best, the results of the granulate tests produced in production scale were superior to the calcium carbonate powder , being ratified by comparing capsules certificates of analysis produced with the powder and granules .

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química de PVP (Fonte: FRIZON, 2011).....	5
Figura 2 - Desenho esquemático da estufa com disposição das bandejas. Indicadas em vermelho as bandejas utilizadas na amostragem. Visão frontal.....	13
Figura 3 – Disposição da retirada de amostras da bandeja da estufa.....	13
Figura 4 - Aparato para determinação do ângulo de repouso.....	14
Figura 5 - Gráfico da distribuição do teor de carbonato de cálcio em cada bandeja.....	20
Figura 6 - Gráfico da umidade do granulado de $\text{CaCO}_3$ de cada amostra por bandeja.....	23

## LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Insumo farmacêuticos e Fornecedor utilizados na produção de granulado de $\text{CaCO}_3$ .....	11
Tabela 2 - Propriedades de fluxo do pó, granulado em bancada e granulado em escala de produção.....	18
Tabela 3 - Granulometria do granulado de carbonato de cálcio.....	19
Tabela 4 - Análise estatística do teor de granulado de carbonato de cálcio em cada bandeja..	20
Tabela 5 - Análise estatística do carbonato de cálcio por ponto de secagem.....	21
Tabela 6 - Análise estatística da umidade no carbonato de cálcio em cada amostra da amostragem por bandeja.....	22
Tabela 7 - Análise estatística da umidade no carbonato de cálcio por ponto de amostragem..	23

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

A	Amostra
C	Celsius
CaCO <sub>3</sub>	Carbonato de cálcio
cm	Centímetro
DMO	Densidade Mineral Óssea
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FE	Farmácia Escola
g	Grama
IC	Índice de Carr
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PH	Proporção de Hausner
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP K-30	Polivinilpirrolidona K-30
RPM	Rotações Por Minuto
T	Tamis
UFC	Universidade Federal do Ceará
UI	Unidade Internacional
USP	United States Pharmacopeia
VHS	Volume de Homosedimentação

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\rho_a$	Densidade aparente
$\rho_c$	Densidade compactada
$\mu\text{m}$	Micrômetro
$^\circ$	Grau
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
$v$	Volume de EDTA
$f_c$	Fator de correção do EDTA
$eq$	Equivalente mol do $\text{CaCO}_3$
$m$	massa de $\text{CaCO}_3$

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Osteoporose</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Cálcio</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Carbonato de cálcio</b> .....	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Polivinilpirrolidona</b> .....	<b>4</b>
<b>2.5</b>	<b>Granulado</b> .....	<b>5</b>
<b>2.6</b>	<b>Propriedades de fluxo</b> .....	<b>7</b>
<b>2.7</b>	<b>Cápsula</b> .....	<b>8</b>
<b>2.8</b>	<b>Determinação de peso</b> .....	<b>8</b>
<b>2.9</b>	<b>Uniformidade de doses unitárias</b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS PARA PRODUÇÃO DE GRANULADO DE CaCO<sub>3</sub></b> .....	<b>11</b>
<b>4.1</b>	<b>MATÉRIA-PRIMA</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2</b>	<b>EQUIPAMENTOS</b> .....	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>5.1</b>	<b>ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO</b> .....	<b>12</b>
<b>5.2</b>	<b>PRODUÇÃO DE CARBONATO DE CÁLCIO GRANULADO EM LARGA ESCALA</b> .....	<b>12</b>
<b>5.3</b>	<b>AVALIAÇÃO DO CARBONATO DE CÁLCIO EM PÓ E GRANULADO EM RELAÇÃO ÀS PROPRIEDADES DE FLUXO</b> .....	<b>14</b>
<b>5.3.1</b>	<b>ÂNGULO DE REPOUSO</b> .....	<b>14</b>
<b>5.3.2</b>	<b>DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE APARENTE (<math>\rho_a</math>)</b> .....	<b>14</b>
<b>5.3.3</b>	<b>DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE COMPACTATA (<math>\rho_c</math>)</b> .....	<b>15</b>
<b>5.3.4</b>	<b>INDICE DE CARR (IC%)</b> .....	<b>15</b>
<b>5.3.5</b>	<b>FATOR DE HAUSNER (FH)</b> .....	<b>15</b>
<b>5.3.6</b>	<b>AVALIAÇÃO DA GRANULOMETRIA DO GRANULADO</b> .....	<b>16</b>
<b>5.4</b>	<b>ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO GRANULADO PRODUZIDO</b> .....	<b>16</b>

5.4.1	TEOR.....	16
5.4.2	UMIDADE.....	17
5.5	ESTUDO COMPARATIVO ENTRE CERTIFICADOS DE ANÁLISE DE CÁPSULAS DE PÓ E DE GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO.....	17
6	RESULTADOS.....	18
6.1	COMPARAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DO PÓ E DO GRANULADO DE CaCO <sub>3</sub> PRODUZIDO EM BANCADA E EM ESCALA DE PRODUÇÃO.....	18
6.2	AVALIAÇÃO DA GRANULOMETRIA DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO.....	19
6.3	ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO.....	20
6.3.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA DO TEOR POR BANDEJA.....	20
6.3.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA DO TEOR DE CARBONATO DE CÁLCIO POR PONTO DE AMOSTRAGEM.....	21
6.3.3	UMIDADE.....	22
6.3.3.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA UMIDADE DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO POR BANDEJA.....	22
6.3.3.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA UMIDADE DE CARBONATO DE CÁLCIO PONTO DE AMOSTRAGEM.....	23
6.4	AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO ENTRE AS CÁPSULAS DE CARBONATO DE CÁLCIO PRODUZIDAS COM O PÓ E GRANULADO.....	24
7	DISCUSSÃO.....	25
8	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
	ANEXO 1 – CERTIFICADOS DE ANÁLISE DE CÁPSULAS DE CaCO <sub>3</sub> 500mg + VITAMINA 400 UI.....	35



## 1. INTRODUÇÃO

A Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará possui atividades de pesquisa, ensino e extensão, oferecendo serviços farmacêuticos que englobam a atenção farmacêutica, venda de medicamentos manipulados, industrializados, fitoterápicos e cosméticos. Um dos medicamentos mais vendidos na Farmácia Escola são as cápsulas de carbonato de cálcio, adicionadas ou não de vitamina D, possuindo frequência elevada de receitas, com isso, sendo produzido em escala de produção (lote maior) para atender a demanda dos pacientes por receita individualizada.

Nesse processo produtivo, havia um entrave em relação ao peso médio e uniformidade de conteúdo quando esse produto era analisado pelo laboratório de controle físico-químico, pois frequentemente não atingia esses parâmetros, estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010), ficando fora da especificação. Isso acontecia por conta de características físico-químicas e morfológicas do pó de carbonato de cálcio que não permitia que o pó fluísse para dentro das cápsulas de forma uniforme, quer fossem preenchidas no setor de produção ou na bancada do laboratório de manipulação, deixando espaços vazios dentro dessas cápsulas e alterando o conteúdo real das mesmas.

Para solucionar esse problema, foi desenvolvido um processo de produção para a granulação desse pó utilizando como agente aglutinante a povidona polivinilpirrolidona K-30, pois o granulado possui melhores propriedades de fluxo e compactação.

Este trabalho teve como objetivo realizar a transposição do processo de granulação do carbonato de cálcio desenvolvido e testado em escala de bancada para a escala de produção, obtendo resultados semelhantes aos de escala de bancada em relação aos testes que avaliam as características físico-químicas, morfológicas e propriedades de fluxo. Para isso, foram realizadas avaliações físico-químicas durante o processo de fabricação e após o encapsulamento permitindo determinar qual a melhor forma farmacêutica intermediária, pó ou granulado, a se utilizar na produção e manipulação de cápsulas de carbonato de cálcio da Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará (UFC).

## 2 – REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 - Osteoporose

A osteoporose é uma doença multifatorial, caracterizada pela perda gradual da massa e da densidade óssea através da deterioração desse tecido, provocando uma fragilidade óssea que pode culminar em fraturas (LUCENA, 2012). A patogênese da osteoporose inclui tanto a perda de massa óssea, quanto a alteração da microarquitetura trabecular, determinando, por conseguinte, fragilidade óssea, com o consequente aumento no risco de fraturas, mesmo aos mínimos traumas (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, levando a fragilidade do osso e aumentando o risco de fraturas (GALI, 2001)

A osteoporose pode ser classificada como primária (idiopática) ou secundária, tipo I e tipo II, respectivamente. A do tipo II, ou senil, está relacionada com o envelhecimento do organismo do indivíduo, surge por deficiência crônica de cálcio, aumento da atividade do paratormônio com consequente diminuição da formação óssea (GALI, 2001).

Existem os fatores de riscos individuais, relativos as características genéticas das pessoas e os fatores de risco ambientais, que se referem ao ambiente e hábitos dos indivíduos. São considerados fatores de risco individuais a história de casos de osteoporose na família, mulher branca, presença de escoliose, indivíduos magros, tipo constitucional pequeno e aparecimento prematuro de cabelos brancos. Representam fatores ambientais o álcool e o cigarro (inibidores da multiplicação dos osteoblastos); cafeína (aumenta excreção de cálcio); inatividade, má nutrição, dieta rica em fibras, proteínas e sódio (diminuem a absorção de cálcio); nuliparidade; amenorreia por exercícios; menopausa precoce e endocrinopatias (GALI, 2001).

Como em outras doenças, o diagnóstico da osteoporose é feito pela história clínica, exame físico e exames subsidiários (GALI, 2001). O diagnóstico é comumente realizado com base na Densidade Mineral Óssea (DMO) obtida pela técnica de densitometria óssea que é relacionada com padrões de individuo específico saudável segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e com base, também, na qualidade óssea que pode ser clinicamente considerada

quando existe história pessoal de fratura óssea (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

Os exames laboratoriais são de rotina, onde se solicita o hemograma, VHS, eletroforese de proteínas, provas de função renal, dosagens de cálcio e fósforo, fosfatase alcalina e calciúria de 24 horas. O nível de cálcio endógeno excretado é diretamente relacionado ao aparecimento da osteoporose (GALI, 2001).

A principal forma de tratamento da osteoporose é a prevenção; são elementos críticos o pico de massa óssea (aporte calórico, ingestão de cálcio e vitamina D, função menstrual normal e atividade física) e a prevenção da reabsorção pós-menopausa (GALI, 2001).

O tratamento da osteoporose se dá de duas formas: O não medicamentoso, realizado através de uma dieta rica em cálcio, geralmente o leite e seus derivados, exposição solar e atividade física. O medicamentoso é realizado, principalmente, por suplementação de cálcio e vitamina D (LUCENA, 2012).

Na peri e pós menopausa é importante a suplementação com cálcio e vitamina D (GALI, 2001).

## **2.2 - Cálcio**

O cálcio participa de vários processos vitais, como: crescimento e manutenção dos ossos, regulação da pressão arterial, coagulação sanguínea, transmissão dos impulsos nervosos e contração muscular, dentre outros (REIS, 2004).

A necessidade de cálcio aumenta com a atividade física e também é maior na gravidez e lactação. As necessidades diárias variam de acordo com a faixa etária: no adolescente é cerca de 1200 mg/dia; no adulto, 800 mg/dia; na perimenopausa, 1000 mg/dia; na pós-menopausa, 1500 mg/dia; na gravidez aumenta para cerca de 1500 mg/dia e, na lactação, aumenta para 1500 a 2000 mg/dia. A principal fonte de cálcio na dieta é o leite e seus derivados, mas existem também em alguns vegetais. Muitas vezes é difícil se obter a quantidade necessária de cálcio na alimentação, nesse caso pode se realizar a suplementação com produtos a base de cálcio, em que o suplemento mais comumente usado é o carbonato de cálcio que possui um teor de 40% de cálcio elementar (GALI, 2001).

Em geral, considera-se insuficiente uma ingestão diária de cálcio inferior a 400 mg (LUCENA, 2012). Teoricamente a suplementação isolada do cálcio pode reduzir os riscos de fratura em 10%; a suplementação de cálcio em mulheres entre 35 e 43 anos previne a perda óssea e permite a entrada na menopausa com massa óssea maior (GALI, 2001).

Existem outras substâncias que ajudam a prevenir e tratar a osteoporose como a vitamina D, reposição hormonal e calcitonina. Atividades físicas também auxiliam nesse tratamento (tratamento não medicamentoso) (GALI, 2001).

### **2.3 - Carbonato de cálcio**

O uso terapêutico inicial do carbonato de cálcio foi como antiácido, hoje é empregado em diversas situações clínicas, as quais uma das mais utilizada é para controle e prevenção da osteoporose (REIS, 2004).

O carbonato de cálcio pode ser utilizado, tanto na forma natural, quanto na forma precipitada. A concha de ostra é uma fonte natural de cálcio geralmente utilizada para alimentação animal (LUCENA, 2012), já o carbonato de cálcio precipitado é obtido por sucessivas reações: calcinação, hidratação e carbonatação (SOUTO, 2008).

A clínica médica recomenda o uso do carbonato de cálcio, pois o mesmo apresenta a maior quantidade de cálcio elementar (40%) (LUCENA, 2012), sendo a substância que possui maior porcentagem em peso de cálcio elementar e por isso o sal de cálcio é mais empregado como suplemento nutricional ou medicamento (REIS, 2004).

O carbonato de cálcio faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (LUCENA, 2012).

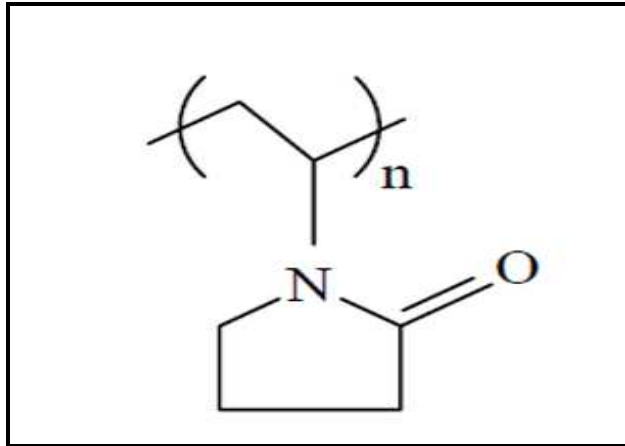
### **2.4 - Polivinilpirrolidona**

É um polímero amorfo, muito utilizado em dispersões sólidas. Possui elevada solubilidade em solventes orgânicos e água, e a mesma diminui com o aumento da massa molecular. Ajuda na solubilização e melhora a molhabilidade do fármaco, melhorando conseqüentemente a dissolução. Possibilita interações químicas através de pontes de hidrogênio que ajudam a estabilizar a molécula do ativo e formar complexos estáveis com polímeros e tensoativos. A ampla faixa de aplicações do polivinilpirrolidona (PVP) na indústria farmacêutica é associada a essas propriedades (FRIZON, 2011).

As povidonas junto com outras substâncias lideram o grupo de excipientes derivados de produtos petroquímicos mais vendidos no mundo, onde as povidonas são empregadas na formulação de comprimidos, como agregante (e.g. polivinilpirrolidona) (Figura 1) e como superdesintegrante (e.g. crospovidona) (PESSANHA, 2012).

Por não ser princípio ativo e sim excipiente, o PVP pode atuar, dependendo da sua função na formulação, como aglutinante (RAMOS, 2013).

Figura 1 - Estrutura química de PVP (Fonte: FRIZON, 2011).



## 2.5 - Granulado

A atividade terapêutica não depende apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas fundamentalmente da formulação, forma farmacêutica (REIS, 2004), e também da qualidade e tipo de excipiente, pois os excipientes são considerados, hoje, constituintes essenciais que garantem o desempenho, a segurança do medicamento e a obtenção do efeito terapêutico, devendo ser, portanto, objetos de importantes considerações durante a fase de pré-formulação (PESSANHA, 2012). A escolha do excipiente deve ser realizada levando em consideração as características do princípio ativo contida na formulação devido às interações entre ambos (PESSANHA, 2012).

Segundo Lucena (2012), o desenvolvimento tecnológico de seu medicamento baseou-se em estudos de pré-formulação, elaborando-se ensaios preliminares de bancada para uma eleição qualitativa e quantitativa dos excipientes. A fase de pré-formulação fornece conhecimentos tanto no desenvolvimento de novos produtos, como na otimização de formulações já existentes (COSTA, 2005).

O interesse na rápida produção e diminuição do custo leva ao desenvolvimento de novos processos de produção onde, por exemplo, existe processamento de excipiente para o encapsulamento do mesmo (PESSANHA, 2012).

O processamento de um excipiente é realizado para lhe empregar maior funcionalidade tecnológica, levando o excipiente a possuir propriedades físicas, biofarmacêuticas e mecânicas adequadas (PESSANHA, 2012), exercendo efetivo papel na obtenção da forma farmacêutica adequada e efeito terapêutico desejado (RAMOS, 2013).

O conhecimento das diversas características de cada pó ou de misturas destes é de fundamental importância nas etapas de desenvolvimento de produtos na indústria farmacêutica, direcionando o formulador para a melhor escolha de constituintes da mistura, seleção de processos e equipamentos que permitam a otimização dos métodos de produção (LUCENA, 2012 *apud* LIMA, 2000).

O carbonato de cálcio possui uma estrutura cristalina, em forma de agulhas, o que lhe confere baixa propriedade de fluxo (SOUTO, 2008).

Granulado é a forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes. Consiste de agregados sólidos e secos de volumes uniformes de partículas de pó resistentes ao manuseio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), e pode ser obtido por dois processos de produção: granulação por via úmida e granulação por via seca (LAMOLHA, 2007).

A granulação tem por objetivo transformar partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos de resistência e porosidade variadas, possuindo vantagens como: melhor conservação da homogeneidade de distribuição dos componentes e das fases granulométricas, maior densidade, facilidade superior de escoamento, maior reprodutibilidade em medições volumétricas, maior compressibilidade e resistência mecânica superior (COUTO, 2000), prevenindo a segregação dos componentes da mistura, melhora as propriedades de fluidez e melhora as características de compactação das misturas de pós (BERNARDES, 2006).

O processo de granulação úmida ainda encontra larga aplicabilidade junto a moderna indústria farmacêutica, pois elimina a tendência de segregação e as baixas propriedades de fluxo dos pós durante o processo de produção (LAMOLHA, 2007). Para cada formulação, em específico, devem ser efetuados estudos para determinar os fatores críticos para a obtenção de granulados com propriedades desejáveis (COUTO, 2000).

Na granulação úmida os pós são transformados em massa úmida, pela adição de um aglutinante. Esta é seca, granulada, calibrada e lubrificada antes de se tornar a forma farmacêutica final (LAMOLHA, 2007), este processo de produção, segundo Couto (2000), é classificado também como granulação por desagregação, pois se constitui uma massa que posteriormente é reduzida ao grânulo.

O emprego de umidade e calor na granulação por via úmida exige que o produto se apresente suficientemente insolúvel no líquido utilizado para umedecimento, e estabilidade química durante o tempo de exposição ao calor nas faixas de temperatura adequadas para a secagem dos grânulos obtidos por desagregação (COUTO, 2000).

A obtenção do granulado tem como objetivo otimizar as propriedades de fluxo, evitar a segregação durante as etapas posteriores do processo, minimizar variações de granulometria de diferentes lotes de matéria prima, além de reduzir os riscos que o manuseio e inalação de pós finos causam a saúde (LAMOLHA, 2007).

A massa granulada, após sofrer um processo de secagem e classificação granulométrica, pode ser utilizada diretamente como produto final ou como forma intermediária, dentro do processo industrial, para a obtenção de outros produtos (BERNARDES, 2006).

Para avaliar as propriedades de fluxo dos granulados, Lamolha (2007) empregou as seguintes análises: ângulo de repouso, índice de compressibilidade, proporção de Hausner e o método direto velocidade de escoamento, métodos descritos pela Farmacopeia Americana. Onde o granulado elaborado com povidona teve elevada propriedade de fluxo, caracterizada pelo maior valor de ângulo de repouso e maior valor de velocidade de escoamento (LAMOLHA, 2007).

Utiliza-se, também, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) a determinação da granulometria para caracterizar a uniformidade e tamanho dos grânulos do granulado (FARMACOPEIA BRASILEIRA 2010).

Propriedades, tais como tamanho da partícula, distribuição do tamanho da partícula, a forma da partícula, a estrutura e a área da superfície e a unidade também apresentam um papel significativo no processo de granulação (LUCENA, 2012).

No processo de granulação, existem variáveis que interferem no granulado ideal. Com isso, devem ser feitos estudos das propriedades físicas dos insumos (LUCENA, 2012, *apud* JOHANSEN e SCHAEFER 2001).

## **2.6 - Propriedade de Fluxo**

Muitos pós, devido ao seu tamanho pequeno, forma irregular ou característica de superfície, são muito aderentes (coesivos) e não permitem uma boa fluidez. A baixa fluidez resultará, frequentemente, numa variação de peso indesejável, devido ao abastecimento variável dentro dos moldes na produção. A granulação da mistura de pós, em determinadas

faixas granulométricas, permitem uma melhoria significativa nas propriedades de fluidez desses materiais (BERNARDES, 2006).

Testes sobre características físicas associadas à funcionalidade que determinam a densidade das partículas e seu tamanho podem fornecer algumas informações sobre o fluxo (PESSANHA, 2012).

Polímeros naturais, como o PVP, encontram vasto campo de aplicação incluindo a melhoria de diversas propriedades das formulações de formas farmacêuticas sólidas tradicionais, sendo estas representadas pela facilidade de escoamento dos granulados, boa uniformidade de peso (RAMOS, 2013).

## **2.7 - Cápsula**

É a forma farmacêutica sólida em que o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente, contendo uma dose única do princípio ativo. Normalmente é formada de gelatina, mas pode, também, ser de amido ou de outras substâncias (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para se realizar o controle de um lote de cápsulas duras utiliza-se alguns dos métodos gerais descritos na Farmacopeia Brasileira como a determinação de peso, a uniformidade de conteúdo e variação de peso (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

## **2.8 - Determinação de peso**

Na determinação de peso de cápsulas duras deve-se pesar, individualmente, 20 unidades, remover o conteúdo de cada uma, limpar adequadamente e pesar novamente. Determinar o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, determinar o peso médio do conteúdo. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

## **2.9 - Uniformidade de doses unitárias**

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada.

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas e para isso utiliza-se: uniformidade de conteúdo ou Variação de peso. Nesse presente trabalho se utilizou a variação de peso, pois se utiliza essa técnica para dose do fármaco que estejam em quantidade maior ou igual a 25mg de ativo e 25% do mesmo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### **3 - OBJETIVO**

#### **3.1 - Objetivo geral**

- Produzir um lote piloto de granulado de carbonato de cálcio, em escala de produção, com intuito de obter cápsulas de carbonato de cálcio dentro dos parâmetros farmacopêicos.

#### **3.2 - Objetivos específicos**

- Produzir um lote piloto de granulado de carbonato de cálcio utilizando como solução aglutinante povidona em escala de produção (40 kg).
- Avaliar o granulado produzido em escala de produção e o pó de carbonato de cálcio quanto ao ângulo de repouso, determinação da densidade aparente, determinação da densidade compactada ( $\rho_c$ ), Índice de Carr e Fator de Hausner com o objetivo de verificar e comparar as propriedades de fluxo.
- Avaliar o granulado de carbonato de cálcio quanto a granulometria.
- Avaliar o granulado quanto ao teor e umidade em diferentes bandejas e pontos de amostragem distintos, após a secagem em estufa.
- Comparar o granulado produzido em escala de bancada, escala de produção e o pó de carbonato de cálcio em relação as propriedades de fluxo.
- Avaliar e comparar certificados de análises de cápsulas de  $\text{CaCO}_3$  produzidas com pó e com granulado.

## 4 - MATERIAIS PARA PRODUÇÃO DE GRANULADO DE $\text{CaCO}_3$

### 4.1 - MATÉRIA-PRIMA

A Tabela 1 apresenta o insumo farmacêutico, o fornecedor e a quantidade de carbonato de cálcio e PVP-K-30 para a produção do granulado.

Tabela 1 – Insumo farmacêuticos e Fornecedor utilizados na produção de granulado de  $\text{CaCO}_3$

MATÉRIA PRIMA	QUANTIDADE	FORNECEDOR
Carbonato de cálcio	39000,00 g	Fagron
PVP-K30	1000,00 g	All Chemistry
Água destilada	8400,00 g (mL)	Farmácia Escola / UFC

### 4.2 - EQUIPAMENTOS

Os equipamentos utilizados para a produção do carbonato de cálcio granulado foram: Uma malaxadeira Erweka LK5 22901, granulador oscilante Erweka, estufa de secagem Nova Ética com circulação de ar e controle de temperatura.

Os utensílios utilizados foram: Bandeja de aço inox 10 litros, panela de alumínio de 50 litros e sacos plásticos.

## **5 - MÉTODOS**

### **5.1 – ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO**

O Granulado de Carbonato de cálcio da Farmácia Escola da UFC foi desenvolvido por Cavalcante e Fonseca (2014) através de testes de bancada produzindo 1 kg de granulado em cada teste. Os resultados obtidos por estes autores foram utilizados para a produção de granulado de carbonato de cálcio em escala de produção.

Cinco soluções aglutinantes de povidona (Polivinilpirrolidona), em concentrações, na formulação, de 1%, 2%, 3%, 4% e 5% foram avaliadas para demonstrar qual concentração seria a mais adequada para um granulado com melhores características físico-químicas. O granulado com concentração de 3% foi o mais adequado. Secagem realizada a 50° C por 12 horas, obtendo-se 11,63% para de Índice de Carr igual, 1,13 para o Fator de Hausner, e 44,65° para o ângulo de repouso do granulado.

### **5.2 – PRODUÇÃO DE CARBONATO DE CÁLCIO GRANULADO EM LARGA ESCALA**

Para a produção do granulado de CaCO<sub>3</sub> (em escala de produção– 40 kg), foi realizada uma transposição da técnica de granulação por via úmida utilizada em escala de bancada por Cavalcante e Fonseca (2014) no desenvolvimento, para a escala de produção com adaptações, como a adição da etapa de calibração.

Dessa forma, dispersou-se o PVP-K30 (1 kg) em 8,4 litros de água destilada fria, mantendo sob agitação. O carbonato de cálcio (39 kg) foi colocado em malaxadeira, mantido sob agitação e adicionado metade da solução de PVP K-30. Foi mantido sob agitação até completa uniformidade e adicionado a quantidade total da solução, atingindo, dessa forma, o ponto de granulação. A massa foi transferida para um granulador oscilante, onde passou através de uma malha de 2 mm de diâmetro, recolhendo em bandeja de aço inox, posteriormente transferida para 20 bandejas da estufa de secagem, 10 bandejas em cada compartimento da estufa, que é composta por dois compartimentos (Figura 2), foi ajustada previamente para 50°C. O período de secagem durou 12 horas. Após esse período, foram retiradas 30 amostras de 6 bandejas, 3 bandejas de cada compartimento (Figura 2) e 5 amostra

de cada bandeja como disposto na Figura 3. O granulado foi recolhido e calibrado através de malha de 1,5 mm de diâmetro, o material foi recolhido em sacos plásticos e identificado como granulado de carbonato de cálcio.

Figura 2 - Desenho esquemático da estufa com disposição das bandejas. Indicadas em vermelho as bandejas utilizadas na amostragem. Visão frontal.

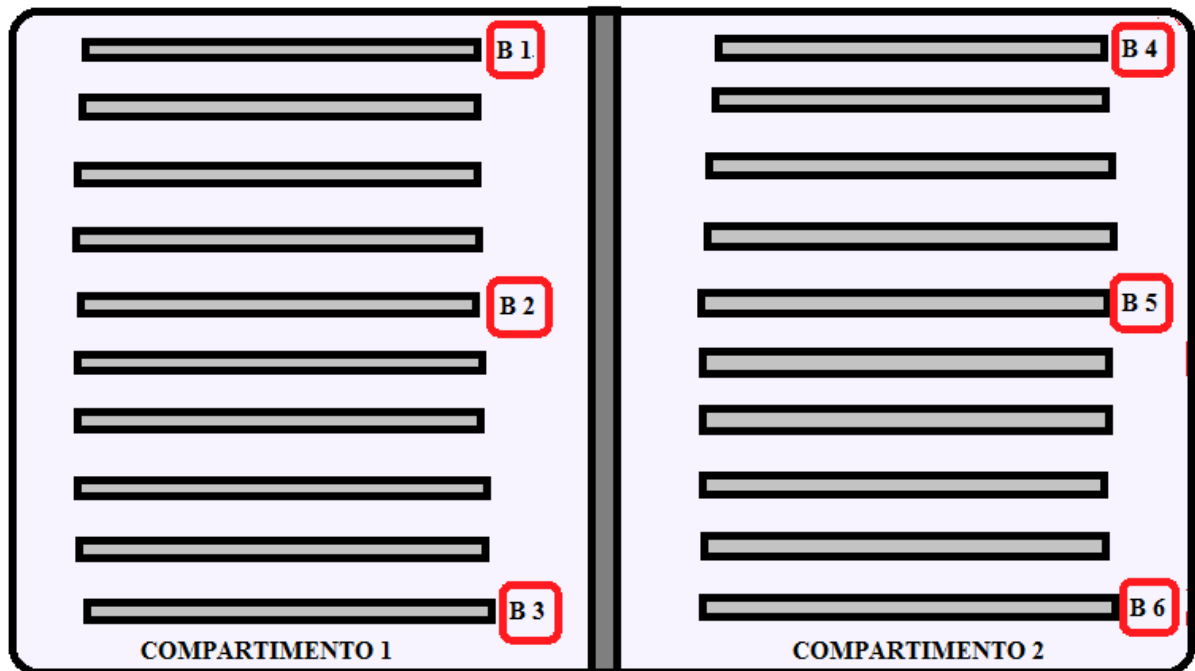
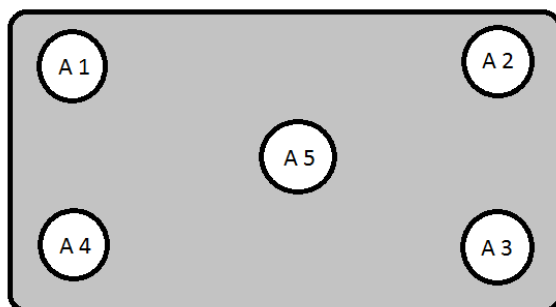


Figura 3 - Disposição da retirada de amostras da bandeja da estufa.

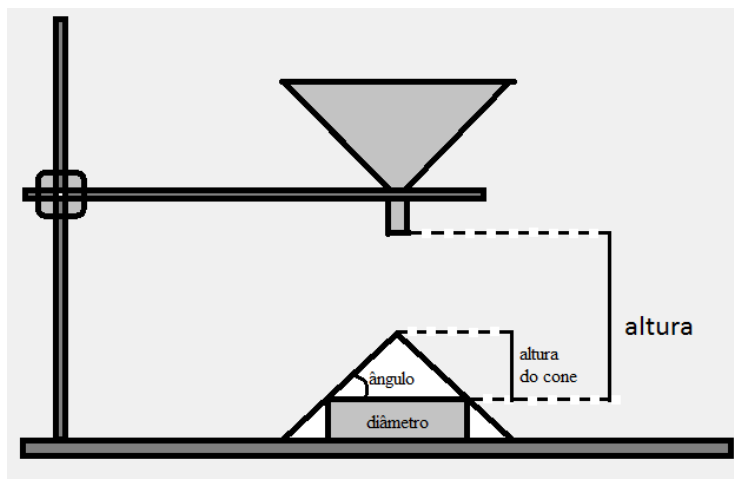


### 5.3 - AVALIAÇÃO DO CARBONATO DE CÁLCIO EM PÓ E GRANULADO EM RELAÇÃO ÀS PROPRIEDADES DE FLUXO

#### 5.3.1 - ÂNGULO DE REPOUSO

A avaliação do ângulo de repouso foi realizada utilizando a metodologia proposta pela Farmacopeia Americana com algumas adaptações como a adição de uma base fixa de área circular onde o material ficará disposto após o fluxo do mesmo pelo funil, onde cerca de 100,0 g da amostra foi transferida para interior do funil de 250 mL, altura de 14 cm. Os valores do diâmetro da base fixa de área circular, altura da base fixa de área circular, altura total (com a base fixa) do cone de  $\text{CaCO}_3$  e altura do cone de  $\text{CaCO}_3$  (sem a base fixa) foram mensurados para realização dos cálculos de obtenção do ângulo formado pelo cone de  $\text{CaCO}_3$ . O teste foi realizado para o  $\text{CaCO}_3$  (granulado) e para o  $\text{CaCO}_3$  (pó) utilizando o aparato ilustrado (Figura 4). A análise foi realizada em duplicata para ambas as amostras e obtido a média

Figura 4 - Aparato para determinação do ângulo de repouso



#### 5.3.2 - DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE APARENTE ( $\rho_a$ )

A determinação da densidade aparente foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Americana com adaptações. Após a calibragem da amostra, uma alíquota foi transferida para a proveta de 50 mL, evitando movimentos bruscos. Procedeu-se, a leitura do

volume ocupado pelo material no teste. A densidade aparente foi calculada a partir da relação entre a massa e o volume ocupado pelo pó (USP, 2006).

Esse teste foi realizado com o granulado e com o pó para se realizar uma comparação entre o resultado dos dois.

A massa pesada de pó foi de 30,4 gramas e de granulado foi de 38,1 gramas, ambas preenchendo o volume de 50 mL da proveta.

### **5.3.3 – DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE COMPACTADA ( $\rho_c$ )**

A determinação da densidade compactada foi realizada após o fim do teste de determinação da densidade aparente, utilizando a mesma amostra. A proveta que continha a amostra de carbonato de cálcio foi submetida a sucessivas batidas em superfície rígida, realizadas manualmente por dois minutos com uma frequência de cinco batidas por segundo, as medições dos volumes atingidos com ambos os materiais foram realizadas (GARCIA, 2012).

### **5.3.4 – INDICE DE CARR (IC%)**

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós através da comparação da densidade aparente ( $\rho_a$ ) e da densidade compactada ( $\rho_c$ ) do pó sendo IC calculado por:  $IC = (\rho_c - \rho_a / \rho_c) \times 100$  (USP, 2006). O índice de Carr foi realizado utilizando os resultados obtidos nas determinações das densidades aparentes e compactadas, aplicando-os na fórmula do índice de carr, utilizando a classificação da Farmacopeia Americana (página 27).

### **5.3.5 – FATOR DE HAUSNER (FH)**

É utilizada, também, para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo dos pós/granulado.

Utilizando a fórmula  $FH = \rho_c / \rho_a$  (USP, 2006), obteve-se os valores de FH para o granulado de carbonato de cálcio, que classificado segundo critérios da Farmacopeia Americana.

### **5.3.6 – AVALIAÇÃO DA GRANULOMETRIA DO GRANULADO**

A determinação do tamanho médio das partículas foi realizada através do método da tamisação onde uma alíquota de 100,02 g da amostra foi submetida a passagem forçada por vibração, utilizando um jogo de sete tamises com diâmetro da malha de 1,40 mm; 1,00 mm; 710  $\mu\text{m}$ ; 500  $\mu\text{m}$ ; 355  $\mu\text{m}$ ; 250  $\mu\text{m}$ ; 180  $\mu\text{m}$  e um recipiente de coleta. Após a tamisação, as frações retidas em cada tamis foram pesadas e as porcentagens do material retido foram calculadas. A técnica realizada e a determinação do tamanho médio das partículas do pó foram efetuadas de acordo com a metodologia da Farmacopéia Brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### **5.4 – ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO GRANULADO PRODUZIDO**

Após a produção do granulado, a massa foi transferida para a estufa de secagem e distribuídas em vinte bandejas divididas em dois compartimentos. Após 12 horas de secagem foram retiradas amostras das bandejas que estavam na região superior, média e inferior de ambos os compartimentos da estufa, de tal forma que a amostragem foi retirada, no total, de seis bandejas. De cada bandeja, foram retiradas cinco amostras (Figura 3), uma amostra de cada canto da bandeja e uma da região central, com o objetivo de que a amostragem seja a mais representativa possível do todo. As amostras A1 e A4 são as mais próximas do fundo da estufa, as amostras A2 e A3 são as mais próximas da porta e a amostra A5 encontra-se na posição central da bandeja.

Com isso, a amostragem foi composta de um total de trinta amostras que foram acondicionadas em recipiente estéril e livre de contato com o ar de fora do recipiente.

O granulado foi avaliado quanto ao teor de carbonato de cálcio e a umidade em cada ponto, e seus resultados foram avaliados estatisticamente.

#### **5.4.1 – TEOR**

Esse teste foi realizado na etapa de produção do granulado e na avaliação das cápsulas pelos certificados de análises do controle físico-químico da Farmácia Escola. A determinação do teor de  $\text{CaCO}_3$  foi realizada através de titulação com EDTA, onde o valor do teor é obtido através da seguinte equação (Equação 1) descrita no manual de controle de qualidade do

carbonato de cálcio do laboratório de controle físico-químico da Farmácia Escola da UFC e que tem como referência a Farmacopéia Brasileira (2010):

#### Equação 1 - Equação para determinação do teor de CaCO<sub>3</sub>

$$\text{teor} = \frac{v \cdot fc \cdot eq \cdot 100}{m}$$

- Onde:  $v$  = volume de EDTA utilizado na titulação  
 $fc$  = Fator de correção do EDTA
- $eq$  = equivalente mol do CaCO<sub>3</sub> (5,004)
- $m$  = massa de CaCO<sub>3</sub> utilizada
- 1 mL de EDTA = 5,004 mg de CaCO<sub>3</sub>

#### 5.4.2 – UMIDADE

Foi efetuada conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (2010). Cerca de 3 g da amostra foi pesada e analisada em Balança de Perda por Secagem, por 1 hora a 105°C. O cálculo da perda por secagem foi obtido a partir da relação percentual entre a massa perdida e a massa inicial.

#### 5.5 - ESTUDO COMPARATIVO ENTRE CERTIFICADOS DE ANÁLISE DE CÁPSULAS DE PÓ E DE GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO

Todos os lotes de medicamentos e cosméticos produzidos na FE/UFC passam pelo setor de controle de qualidade físico-químico e microbiológico, onde laudos fundamentados nos parâmetros da Farmacopeia Brasileira são emitidos pelos laboratórios de controle de qualidade, liberando ou não o medicamento ou cosmético para comercialização ou produção de forma farmacêutica final.

Como mais um parâmetro para verificar a eficácia do processo, este trabalho compara dois certificados de análise de cápsulas de carbonato de cálcio produzido com pó de CaCO<sub>3</sub> com dois certificados de análise de cápsulas de carbonato de cálcio produzido com granulado de CaCO<sub>3</sub>. Os Testes analisados são peso médio, desvio padrão relativo, valor de aceitação mínimo, valor de aceitação máximo, uniformidade de dose unitária e teor. Os lotes analisados foram os dois últimos que antecederam a primeira produção de granulado e os dois que procederam a produção do granulado. Os Certificados de análise encontram-se no anexo 1.

## 6 - RESULTADOS

### 6.1 - COMPARAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DO PÓ E DO GRANULADO DE $\text{CaCO}_3$ PRODUZIDO EM BANCADA E EM ESCALA DE PRODUÇÃO

A Tabela 2 apresenta os resultados da análise físico-química do pó e granulado de carbonato de cálcio em escala de bancada e em escala de produção.

Tabela 2 – Propriedades de fluxo do pó, granulado em bancada e granulado em escala de produção.

<b>Parâmetros</b>	<b>Pó de <math>\text{CaCO}_3</math></b>	<b>Granulado de <math>\text{CaCO}_3</math> em bancada*</b>	<b>Granulado de <math>\text{CaCO}_3</math> em escala otimizada</b>
<b>Ângulo de repouso</b>	62°	44,65°	54°
<b>Densidade aparente</b>	0,608 g/mL	---	0,762 g/mL
<b>Densidade compactada</b>	0,981 g/mL	---	0,933 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	38,02%	11,63%	18,36%
<b>Proporção de Hausner</b>	1,61	1,1315	1,22

\* Fonte: (CAVALCANTE E FONSECA, 2014)

## 6.2 – AVALIAÇÃO DA GRANULOMETRIA DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO.

A Tabela 3 apresenta os resultados da granulometria do granulado de carbonato de cálcio.

Tabela 3 - Granulometria do granulado de carbonato de cálcio

<b>TAMIS</b>	<b>DIAMETRO DA MALHA</b>	<b>MASSA RETIDA (g)</b>	<b>PORCENTAGEM RETIDA (%)</b>
<b>T – 1</b>	1,40 mm	0,07	0,07
<b>T – 2</b>	1,00 mm	1,67	1,67
<b>T – 3</b>	710 µm	4,67	4,66
<b>T – 4</b>	500 µm	11,82	11,80
<b>T – 5</b>	355 µm	9,99	9,97
<b>T – 6</b>	250 µm	8,38	8,36
<b>T – 7</b>	180 µm	7,06	7,04
<b>RECIPIENTE DE COLETA</b>		57,09	56,98

### 6.3 - ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO

#### 6.3.1 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DO TEOR POR BANDEJA

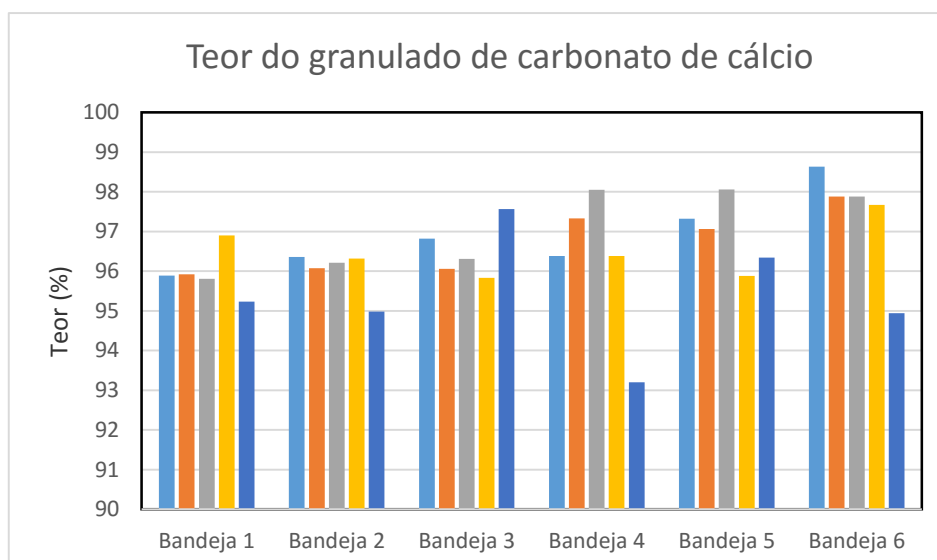
A Tabela 4 apresenta a análise estatística do teor de carbonato de cálcio por bandeja.

Tabela 4 - Análise estatística do teor de granulado de carbonato de cálcio em cada bandeja

	Bandeja 1	Bandeja 2	Bandeja 3	Bandeja 4	Bandeja 5	Bandeja 6
<b>A1</b>	95,89%	96,36%	96,82%	96,38%	97,32%	98,63%
<b>A2</b>	95,92%	96,07%	96,06%	97,33%	97,06%	97,88%
<b>A3</b>	95,81%	96,21%	96,31%	98,05%	98,06%	97,88%
<b>A4</b>	96,90%	96,32%	95,83%	96,38%	95,88%	97,67%
<b>A5</b>	95,23%	94,98%	97,56%	93,20%	96,34%	94,94%
<b>Média</b>	95,95%	95,99%	96,52%	96,27%	96,93%	97,40%
<b>DPR (%)</b>	0,56	0,54	0,64	1,72	0,79	1,31

A Figura 5 mostra a distribuição do teor de carbonato de cálcio através de um gráfico.

Figura 5 - Gráfico da distribuição do teor de carbonato de cálcio em cada bandeja



### 6.3.2 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DO TEOR DE CARBONATO DE CÁLCIO POR PONTO DE AMOSTRAGEM

A Tabela 5 apresenta a análise estatística do teor de carbonato de cálcio do granulado por ponto de amostragem.

Tabela 5 – Análise estatística do carbonato de cálcio por ponto de secagem

	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>	<b>A4</b>	<b>A5</b>
<b>Bandeja 1</b>	95,89	95,92	95,81	96,90	95,23
<b>Bandeja 2</b>	96,36	96,07	96,21	96,32	94,98
<b>Bandeja 3</b>	96,82	96,06	96,31	95,83	97,56
<b>Bandeja 4</b>	96,38	97,33	98,05	96,38	93,20
<b>Bandeja 5</b>	97,32	97,06	98,06	95,88	96,34
<b>Bandeja 6</b>	98,63	97,88	97,88	97,67	94,94
<b>Média</b>	96,90	96,72	97,05	96,49	95,38
<b>DPR (%)</b>	1,01	0,84	1,08	0,72	1,54

### 6.3.3 – UMIDADE

#### 6.3.3.1 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DA UMIDADE DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO POR BANDEJA

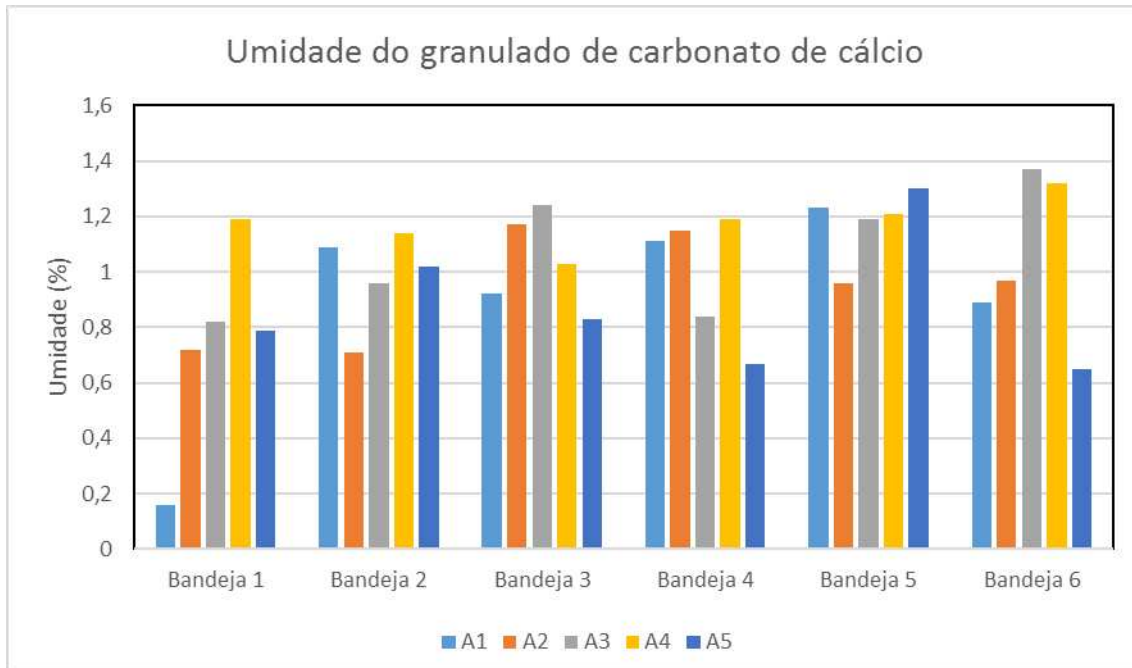
A Tabela 6 apresenta a umidade de carbonato de cálcio em cada amostra e a análise estatística em relação as bandejas.

Tabela 6 - Análise estatística da umidade no carbonato de cálcio em cada amostra da amostragem por bandeja

<b>Amostra</b>	<b>Bandeja 1</b>	<b>Bandeja 2</b>	<b>Bandeja 3</b>	<b>Bandeja 4</b>	<b>Bandeja 5</b>	<b>Bandeja 6</b>
<b>A1</b>	0,16%	1,09%	0,92%	1,11%	1,23%	0,89%
<b>A2</b>	0,72%	0,71%	1,17%	1,15%	0,96%	0,97%
<b>A3</b>	0,82%	0,96%	1,24%	0,84%	1,19%	1,37%
<b>A4</b>	1,19%	1,14%	1,03%	1,19%	1,21%	1,32%
<b>A5</b>	0,79%	1,02%	0,83%	0,67%	1,30%	0,65%
<b>Média</b>	0,74%	0,98%	1,04%	0,99%	1,18%	1,04%
<b>Desvio padrão</b>	0,3701756	0,16772	0,1699117	0,2263184	0,1287245	0,3028201
<b>DPR (%)</b>	50,30	17,04	16,37	22,81	10,93	29,12

A Figura 6 apresenta o gráfico da umidade do carbonato de cálcio em cada amostra por bandeja.

Figura 6 - Gráfico da umidade do granulado de  $\text{CaCO}_3$  de cada amostra por bandeja.



### 6.3.3.2 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DA UMIDADE DE CARBONATO DE CÁLCIO PONTO DE AMOSTRAGEM

A tabela 7 apresenta a análise estatística da umidade do  $\text{CaCO}_3$  em cada amostra.

Tabela 7 - Análise estatística da umidade no carbonato de cálcio por ponto de amostragem.

	A1 (%)	A2 (%)	A3 (%)	A4 (%)	A5 (%)
<b>Bandeja 1</b>	0,16	0,72	0,82	1,19	0,79
<b>Bandeja 2</b>	1,09	0,71	0,96	1,14	1,02
<b>Bandeja 3</b>	0,92	1,17	1,24	1,03	0,83
<b>Bandeja 4</b>	1,11	1,15	0,84	1,19	0,67
<b>Bandeja 5</b>	1,23	0,96	1,19	1,21	1,3
<b>Bandeja 6</b>	0,89	0,97	1,37	1,32	0,65
<b>MÉDIA</b>	0,90	0,95	1,07	1,18	0,88
<b>DESVIO</b>	0,383979166	0,199666388	0,228385639	0,094657277	0,246387229
<b>PADRÃO</b>					
<b>DPR (%)</b>	42,66	21,09	21,34	8,02	28,11

#### 6.4 – AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO ENTRE AS CÁPSULAS DE CARBONATO DE CÁLCIO PRODUZIDAS COM O PÓ E GRANULADO

A Tabela 8 apresenta a comparação entre valores dos parâmetros de controle de qualidade obtidos pelos certificados de análise de lotes de cápsulas de carbonato de cálcio 500mg + vitamina D 400UI produzidos com pó e com granulado.

Tabela 8 - Tabela comparativa entre testes do controle físico-químico dos lotes de cápsulas de carbonato de cálcio produzidos com pó e com granulado.

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	Cápsulas com pó de CaCO <sub>3</sub>		Cápsulas com granulado de CaCO <sub>3</sub>	
		Lote 1507087/ CPS	Lote 1508103/ CPS	Lote 1509106/ CPS	Lote 1511133/ CPS
Peso médio	675,25 – 784,75 mg	669,49 mg	764,07 mg	753,76 mg	711,19mg
Desvio padrão relativo	Máximo de 4,0 %	4,9 %	2,5 %	2,1 %	2,2 %
Valor de aceitação mínimo	90 %	90,663 %	93,15 %	94,268%	94,00 %
Valor de aceitação máximo	110 %	106,262 %	104,79 %	103,88%	103,82 %
Uniformidade de conteúdo	V.A ≤ 15	14,1	9,2	7,8	7,6
Teor	92,5 – 107,5 %	104,64 %	99,89 %	95,66 %	100,52 %

## 7 – DISCUSSÃO

Após a produção do primeiro lote de granulado de  $\text{CaCO}_3$  em larga escala, foram realizados testes de controle físico-químico entre o pó e o granulado de carbonato de cálcio, com o intuito de verificar melhoras nas propriedades de fluxo do granulado em relação ao pó de  $\text{CaCO}_3$  e em relação aos testes de bancada realizado por Cavalcante e Fonseca (2014). Os testes realizados foram os que avaliam o ângulo de repouso, as densidades aparente e compactada que nos permitem obter o índice de Carr e a Fator de Hausner. Os certificados de análise dos lotes das cápsulas de carbonato de cálcio produzidos com o pó foram comparados com os dos lotes de cápsulas produzidos com granulado.

Na análise que compara as propriedades de fluxo do carbonato de cálcio granulado e pó, o ângulo de repouso é classificado pela Farmacopeia americana da seguinte forma: ângulo de  $25-30^\circ$  fluxo excelente; de  $31-35^\circ$  fluxo bom; de  $36-40^\circ$  fluxo aceitável; de  $41-45^\circ$  fluxo passável; de  $46-55^\circ$  fluxo pobre; de  $56-65^\circ$  fluxo muito pobre; de  $65^\circ$  fluxo extremamente pobre. No presente trabalho o ângulo de repouso para o granulado de carbonato de cálcio foi de  $54^\circ$ , classificado segundo a USP como fluxo pobre, enquanto que o pó de carbonato de cálcio teve ângulo de repouso de  $62^\circ$ , sendo classificado como fluxo muito pobre.

Embora o granulado seja classificado como fluxo pobre, houve uma melhora em relação ao fluxo do pó, de tal forma que essa melhora mostrou-se suficiente para atingir os objetivos desejados nesse processo de produção. Com isso, temos que o  $\text{CaCO}_3$  (granulado) possui um menor ângulo de repouso em relação ao  $\text{CaCO}_3$  (pó), sendo o granulado de carbonato de cálcio uma forma farmacêutica que possui uma melhor fluidez em relação a matéria prima (pó) de  $\text{CaCO}_3$ .

Para o granulado de carbonato de cálcio produzido em escala de produção, foi utilizado a classificação da USP (2006) para o índice de Carr, um dos testes que avaliam as propriedades de fluxo do material, valores de IC  $< 10\%$  indicam excelente fluxo; IC de 11 a 15% fluxo bom; IC de 16 a 20% fluxo fraco; IC de 21 a 31% fluxo pobre; IC  $> 32\%$  fluxo muito pobre. Nossos resultados apresentaram para o granulado o valor de 18,36% (fluxo fraco) e para o pó 38,02% (fluxo muito pobre). Mesmo o fluxo do granulado possuindo tal classificação, ainda é dois níveis de classificação melhor que a do pó de  $\text{CaCO}_3$ .

Para o Fator de Hausner (FH), outro parâmetro que serve para avaliar as propriedades de fluxo, foi utilizada a classificação da USP (2006), Valores de FH entre 1,00 a 1,11 indicam excelente fluxo; FH entre 1,12 a 1,18 fluxo bom; FH entre 1,19 a 1,25 fluxo fraco; 1,26 a 1,45 fluxo pobre e FH  $> 1,50$  fluxo muito pobre. Para o pó de carbonato de cálcio obtemos 1,61

(fluxo muito pobre) e para o granulado 1,22 (fraco), resultado análogo aos IC encontrados para o pó e granulado.

Para os testes de granulometria com o granulado foi determinado o tamanho médio das partículas, mostrando que 6,4% do granulado ficou retido entre a malha de 710  $\mu\text{m}$  até depois da malha de 1,4 mm (1400  $\mu\text{m}$ ); 37,17% do granulado ficou retido entre as malhas de 250  $\mu\text{m}$  até depois da malha de 500  $\mu\text{m}$ , mas não atingindo um tamanho igual ou maior que 710  $\mu\text{m}$ ; e que a maior parte do granulado, 56,98 %, ficou retida depois da malha de 180  $\mu\text{m}$ , ou seja ultrapassou essa malha, ficando retida no recipiente de coleta.

O tamanho de partícula do granulado de carbonato de cálcio no trabalho de Lucena (2012) foi 108,5  $\mu\text{m}$  e o do presente trabalho encontra-se com 56,58% do granulado com tamanho menor que 180  $\mu\text{m}$ , sendo esse tamanho (180  $\mu\text{m}$ ) a menor malha do jogo de tamises utilizado nesse trabalho. Para a realização de análises futuras como as de validação do processo de produção, sugere-se utilizar malhas menores de tamis.

A Farmacopeia Brasileira classifica a granulometria de pós ou granulados em: grosso; moderadamente grosso; semifino; fino; e finíssimo. Com o equipamento utilizado nesse trabalho podemos classificar o granulado em sua maior parte em granulado fino, se tivéssemos uma malha de 125  $\mu\text{m}$ , dependendo da porcentagem de granulado que passasse por essa malha ele poderia ser classificado em sua maioria como finíssimo. Por ser tão pequeno esse grânulo provavelmente tenha uma área superficial maior, levando, por ventura, a maiores interações grânulo-grânulo, culminando numa classificação de propriedade de fluxo, citada anteriormente, como fluxo fraco.

De acordo com a Tabela 3, a etapa de desenvolvimento realizada por Cavalcante e Fonseca (2014) obteve melhores resultados que a etapa de produção em relação aos parâmetros que avaliam as propriedades de fluxo como o ângulo de repouso, densidade aparente, densidade compactada, índice de Carr e Fator de Hausner. O estudo em bancada foi realizado com uma pequena quantidade de granulado, 1Kg, e variavelmente a transposição para escala produção, nesse caso 40Kg, pode ocasionar mudanças nas propriedades de fluxo do granulado. É muito importante que durante a transposição, os parâmetros avaliados na bancada sejam reavaliados nos testes em escala maior. Na etapa de desenvolvimento a estufa utilizada para a secagem foi de pequeno porte. Na etapa de produção se utilizou uma estufa de grande porte com controle de temperatura e circulação de ar para a secagem de 40Kg do granulado. Pressupõe-se que a secagem do material esteja sendo realizado de forma excessiva e também não informe, mesmo o tempo de secagem na etapa de produção sendo de 12 horas

assim como o período de secagem na etapa de desenvolvimento. A secagem excessiva pode deixar o grânulo mais friável e provavelmente com menor diâmetro, aumentando a área de contato do granulado e conseqüentemente as interações entre suas partículas, diminuindo as propriedades de fluxo.

Esse problema das propriedades do fluxo do granulado obtido em escala otimizada é corroborado pelos resultados obtidos com as análises realizadas após a secagem do material com diferentes pontos de amostragem como mostra a tabela número 9, nela pode-se verificar problemas em relação a baixa uniformidade da umidade das amostras da mesma bandeja, assim como na tabela 8 pode-se verificar em pontos de amostragem iguais de bandejas diferentes com variação considerável. Isso pode ter sido ocasionado por alguns pontos críticos como uma possível pouca uniformidade na espessura da camada de granulado disposta na bandeja, verificação da calibragem da estufa, pois como houve variação, há possibilidade da mesma está descalibrada em algumas funções. Contudo, os resultados podem ser considerados satisfatórios por permanecerem dentro de uma umidade e desvio padrão relativo aceitáveis pelos parâmetros farmacopêicos. O ponto de amostragem que teve melhor uniformidade na secagem foi o A4 e o que apresentou pior uniformidade foi o A1, levando a crer que na região oposta a porta da estufa possa haver um ponto com menor temperatura.

A diminuição no tamanho do grânulo pode ter ocorrido devido a variáveis da técnica aplicada, umidade presente no grânulo que teve média de aproximadamente 1%, um valor adequado quando comparado com a produção de outros granulados como, por exemplo, o granulado de metformina, que possui 2% de umidade, produzido por Souza (2012).

Em relação à umidade, Garcia (2012) relata que obteve em sua determinação de perda por secagem uma porcentagem de 7,3 e 6,7 para dois lotes de granulados e que para seu processo esses valores eram aceitáveis, visto que não influenciavam nos parâmetros tecnológicos relacionados ao fluxo das misturas. Lucena (2012) obteve em seus testes de teor de umidade os valores de 1,06% para um granulado padrão e 1,05% para o granulado produzido por ele, utilizando a especificação da USP que é de 1 – 4%. E Souza (2012) relata que seu granulado obteve 2% de perda por secagem. Com isso, considera-se razoável a perda por secagem obtida nesse presente trabalho que gira em torno de 1%, o que condiz também com a granulometria que possui sua maior porcentagem classificada como grânulo fino, pois segundo Couto (2000), a secagem excessiva pode interferir na eficiência de coesão entre as partículas e, com isso, afetar a friabilidade dos grânulos, tornando-os menores.

Os resultados encontrados para o teor de carbonato de cálcio no presente trabalho representados pela média do teor podem ser considerados adequados, pois estão dentro das especificações farmacopêicas para esse parâmetro. O desvio padrão relativo foi baixo, ainda assim deve ser levado em consideração a técnica de titulação para a determinação do teor onde possui um ponto de viragem regido por indicador de cor, o que pode permitir variação quanto a definição do ponto de viragem pelo operador.

Nesse trabalho, segundo a tabela 5 obteve-se uma média de 96,51% para o teor de carbonato de cálcio, Lucena (2012) obteve em seu trabalho com granulado de carbonato de cálcio um teor de 101,8%. Com tudo, o valor obtido nesse trabalho é considerado aceitável, pois atende o que é preconizado na Farmacopéia Brasileira.

Em seu trabalho sobre o desenvolvimento de comprimidos de  $\text{CaCO}_3$  utilizando como aglutinante o PVP K-30, Lucena (2012) obteve densidade aparente 0,75 g/mL, densidade compactada 0,85 g/mL, índice de Carr 11,76%, Fator de Hausner 1,13, que apontam propriedades de fluxo melhor que o granulado produzido na Farmácia Escola da UFC.

Em seu trabalho, Lamolha (2007) encontrou para seu granulado de hidroclorotiazida produzido com povidona um ângulo de repouso com fluxo excelente, enquanto que testes com outros aglutinantes nesse mesmo estudo foram classificados com propriedades de fluxo inferiores. Lucena (2012), em seu trabalho sobre o desenvolvimento de comprimidos de  $\text{CaCO}_3$  obteve ângulo de repouso de 18,6°.

Mesmo os resultados encontrados na literatura citada sendo melhores do que os obtidos para o granulado produzido nesse trabalho, fica evidenciado que o granulado da Farmácia Escola da UFC possui propriedades de fluxo superiores ao pó de  $\text{CaCO}_3$ , ajudando a mostrar que o objetivo de conseguir um carbonato de cálcio com melhores propriedades de fluxo para produção das cápsulas de carbonato de cálcio foi atingido.

Como exposto na tabela 10, a comparação entre alguns parâmetros dos certificados de análise das cápsulas de carbonato de cálcio foi realizada entre os dois tipos de cápsulas, pó e granulado, e comparando-as com as especificações estabelecidas no documento. Essa análise mostra que os lotes de das cápsulas produzidas com granulado de carbonato de cálcio possuem melhores valores que os das cápsulas produzidas com o pó, pois se aproximam mais dos valores ideais para esses testes. Embora os parâmetros dos certificados das cápsulas produzidas com o pó estejam dentro dos limites de aceitação estabelecidos pela farmacopeia, eles se aproximam muito de seus limites, o que gerava grande preocupação em relação à

reprovação de algum lote produzido. Com isso, essa análise mostra que as cápsulas que possuem melhores resultados nos testes de controle físico-químico, no caso as cápsulas produzidas com granulado.

Baseado na formulação e processo de produção de fármacos descritos na literatura científica, desenvolveu-se para o granulado de carbonato de cálcio da FE/UFC a formulação e processo de produção descritos em “metodologia” desse presente trabalho, de forma que as concentrações e farmacotécnica aplicadas levaram a um granulado adequado para os fins que o mesmo propunha atingir, desenvolvendo um granulado e obtendo melhores propriedades de fluxo, ratificando isso através dos testes de controle físico-químico e estabelecendo, dessa forma, o processo produtivo do carbonato de cálcio granulado.

A validação de processo pode ser considerada apropriada quando os dados acerca dos parâmetros finais selecionados, de ao menos três lotes consecutivos, indicarem que o produto final tem a qualidade desejada (BRASIL, 2006). Com isso, é possível e sugerido se obter a validação do processo de produção do granulado de carbonato de cálcio produzido na Farmácia Escola da UFC, realizando os testes descritos nesse trabalho por, no mínimo, três lotes de produção consecutivos.

## 8 - CONCLUSÃO

Através do presente trabalho, pode-se determinar que a melhor forma farmacêutica intermediária para a produção de cápsulas de carbonato de cálcio da Farmácia Escola da UFC foi o granulado de carbonato de cálcio produzido por via úmida utilizando PVP K-30 como aglutinante. O granulado mostrou possuir melhores propriedades de fluxo que o pó de  $\text{CaCO}_3$  nos testes de controle físico-químico, com a obtenção de cápsulas de carbonato de cálcio com características de peso médio e uniformidade de dose unitária dentro dos parâmetros farmacopêicos. Contudo evidencia-se a necessidade de validação do processo de produção de granulado de carbonato de cálcio em escala otimizada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARDES, Laudo José Landi. A Granulação de Materiais. **Cerâmica Industrial**, Piracicaba, v. 11, n. 3, p.17-22, maio 2006.

BRASIL. Pablo Barcellos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário nacional farmacopéia brasileira**. Brasília: Anvisa, 2005. 174 p. (A).

BRASIL. Roberto Wagner Barbirato. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guias relacionado à garantia de qualidade**. Brasília: Anvisa, 2006. 61 p.

CAVALCANTE, Tiago Nunes; FONSECA, Said Gonçalves da Cruz. **DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO**. 2014. 15 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia da Ufc, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

COSTA, Iguatinã de Melo. **Estudo de Pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. 2005. 184 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

COUTO; GONZÁLEZ; PETROVICK. Granulação. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 16, n. 1, p.13-20, jul. 2000.

DORDIO, Helena Cristina Pereira. **FORMAS FARMACÊUTICAS EFERVESCENTES: UMA ABORDAGEM ALTERNATIVA**. 2012. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (Brasil). Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Osteoporose: Diagnóstico**. São Paulo, 2011. 11 p.

FRIZON, Fernando. **Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões sólidas de loratadina em polivinipirrolidona**. 2011. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade Federal de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

GALI, Julio Cesar. Osteoporose. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v. 9, n. 2, p.1-12, abr. 2001.

GARCIA, Ariane Quilles Rocha; PEREIRA, Tamires Cristina Borgomani; DIAS, Iara Lúcia Tescarollo. Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê. **Revista Brasileira de Farmácia**, Bragança Paulista, v. 93, n. 4, p.469-475, nov. 2012.

LAMOLHA, Marco Aurélio; SERRA, Cristina Helena dos Reis. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 3, p.435-446, jul. 2007.

LUCENA, Francisco Alves Souza. **INOVAÇÃO FARMACOTÉCNICA NA PRODUÇÃO DE REPOSITOR DE CÁLCIO A PARTIR DE CARBONATO DE CÁLCIO PRECIPITADO ASSOCIADO À VITAMINA D3**. 2012. 56 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

OLIVEIRA, Rafaela. **UTILIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE CARBOXIMETILCELULOSE/CARBONATO DE CÁLCIO PARA FIXAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO E AZUL DE METILENO**. 2015. 82 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2015.

PESSANHA, Ana Flávia de Vasconcelos et al. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Revista Brasileira de Farmacia**, Pernambuco, v. 96, n. 2, p.136-145, 2012.

RAMOS, Graziela; MORAIS, Danyelle Cristine Marini de. REVISÃO DE LITERATURA SOBRE EXCIPIENTES EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO. **Foco**, Mogi Guaçu, v. 4, n. 5, p.11-26, jul. 2013.

REIS, Adriano Max Moreira; CAMPOS, Lígia Maria Moreira de; PIANETTI, GÉrson Antônio. Estudo de dissolução in vitro de comprimidos de carbonato de cálcio. **Infarma**, Belo Horizonte, v. 16, n. 1-2, p.58-63, fev. 2004.

ROCHA, Danilo Galvão. **RELATÓRIO: DESENVOLVIMENTO DE GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO**. Fortaleza: Farmacia Escola, 2015.

ROCHA, Danilo Galvão. **RELATÓRIO: PADRONIZAÇÃO DO TEMPO DE MISTURA DO GRANULADO DE CARBONATO DE CÁLCIO EM UMA FORMULAÇÃO DE CÁPSULA DA FARMÁCIA ESCOLA**. Fortaleza: Farmacia Escola, 2016.

SANTANA, Aíla Karla Mota. **Caracterização de diferentes granulados e comprimidos de carbonato de cálcio a partir do pó de conchas de ostras**. 2007. 133 f. Dissertação (Mestrado)

- Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.

SOUTO, Elaine Cristina Silva. **Estudo de condições operacionais para a obtenção de carbonato de cálcio precipitado**. 2008. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

SOUZA, Jonas Laurentino de. **AVALIAÇÃO DA GRANULAÇÃO DE METFORMINA 850MG EM LEITO FLUIDIZADO INDUSTRIAL**. 2012. 112 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Centro de Engenharia e Ciências Exatas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, 2012.

**ANEXO 1 CERTIFICADOS DE ANÁLISE DE CÁPSULAS DE  $\text{CaCO}_3$  500mg +  
VITAMINA 400 UI PRODUZIDAS COM PÓ E COM GRANULADO**

Lotes de cápsulas produzidas com pó: 1507087/CPS; 1508103/CPS

Lotes de cápsulas produzidas com granulado: 1509106/CPS; 1511133/CPS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
Convênio Farmácia – Escola – FFOE/UFC  
CONTROLE DE QUALIDADE

CERTIFICADO DE ANÁLISE N.º 347/15 Data: 16/07/15

Produto / Apresentação: CARBONATO DE CÁLCIO - 500 mg com Vitamina D 400 UI  
Laboratório: Farmácia-Escola Guia de remessa N.º: 144/15 Data: 10/07/15  
Amostra remetida por: Eriane Quantidade recebida: 03 frascos com 120 cápsulas  
Condições de amostras: Satisfatórias N.º de lote: 1507087/CPS Fab:09/07/15 Validade: 07/2017

CARACTERÍSTICAS FÍSICO – QUÍMICAS

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Descrição	Cápsulas	De acordo
Cor	-----	De acordo
Número de cápsulas	Frasco com 120 cápsulas	De acordo
Peso médio	574,89 – 668,11 Mg	669,49 mg
Desvio Padrão Relativo	Max 4,0%	3,9%
Q mínimo	Min. 90%	90,663%
Q máximo	Máx 110%	106,262%
Desintegração	-----	7 minutos e 47 segundos
Umidade	-----	0,78% (D.U.)
Dissolução	-----	-----
Unif. Conteúdo	V A=ou menor 15	14,1

CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO

IDENTIFICAÇÃO

Fármaco	Resultado	Fármaco	Resultado
CÁLCIO	Positivo	VITAMINA D (Cholecalciferol)	-----

DOSEAMENTO

Fármaco	Especificação	Resultado
CARBONATO DE CÁLCIO CaCO <sub>3</sub>	500 mg /cáps. ou 92,5 a 107,5% do V.R	523,21 mg/cápsula Ou 104,64%
VITAMINA D C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	400 UI / caps. ou 97 – 103% do V.R	-----

CONTROLE MICROBIOLÓGICO

CONTAGEM MICROBIOLÓGICA	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Bactérias	Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g	De acordo
Fungos e ou Leveduras	Máximo 10 <sup>1</sup> UFC/g	De acordo
Patógenos	Ausentes	-----

RESULTADO

Aprovado	<input checked="" type="checkbox"/>	Reprovado	<input type="checkbox"/>
----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------

OBSERVAÇÕES

Resultado referente à amostra enviada.  
Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. p.249. 2010  
British Pharmacopoeia 2013

ANALISTA 	ANALISTA  Farmacêutica Industrial CRF 3534	GERENTE  Farmacêutica Industrial
--------------	---	--

Laudo comprimidos.034.doc



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
Convênio Farmácia – Escola – FFOE/UFC  
CONTROLE DE QUALIDADE

CERTIFICADO DE ANÁLISE N.º 423/15 Data: 01/09/15

Produto / Apresentação: CARBONATO DE CÁLCIO - 500 mg com Vitamina D 400 UI  
Laboratório: Farmácia-Escola Guia de remessa N.º: 171/15 Data: 26/08/15  
Amostra remetida por: Zélia Quantidade recebida: 05 frascos  
Condições de amostras: Satisfatórias N.º de lote: 1508103/CPS Fab: 26/08/15 Validade: 08/2017

**CARACTERÍSTICAS FÍSICO – QUÍMICAS**

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Descrição	Cápsulas	De acordo
Cor	-----	Cap. Azul e branca
Número de cápsulas	Frasco com 50 cápsulas	De acordo
Peso médio	675,25 -784,75 Mg	764,07 mg
Desvio Padrão Relativo	Max. 4,0%	2,5%
Q. mínimo	Min. 90%	93,15%
Q. máximo	Máx. 110%	104,79%
Desintegração	-----	10 minutos e 29 segundos
Umidade	-----	4,02%
Dissolução	-----	-----
Unif. Conteúdo	V A=ou menor 15	9,2

**CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO**

**IDENTIFICAÇÃO**

Fármaco	Resultado	Fármaco	Resultado
CÁLCIO	Positivo	VITAMINA D (Cholecalciferol)	-----

**DOSEAMENTO**

Fármaco	Especificação	Resultado
CARBONATO DE CÁLCIO CaCO <sub>3</sub>	500 mg /cáps. ou	499,46 mg/cáp.
	92,5 a 107,5% do V.R	Ou 99,89% do V.R.
VITAMINA D C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	400 UI / caps. ou	-----
	97 – 103% do V.R	

**CONTROLE MICROBIOLÓGICO**

CONTAGEM MICROBIOLÓGICA	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Bactérias	Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g	De acordo
Fungos e ou Leveduras	Máximo 10 <sup>1</sup> UFC/g	De acordo
Patógenos	Ausentes	-----

**RESULTADO**

Aprovado	<input checked="" type="checkbox"/>	Reprovado	<input type="checkbox"/>
----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------

**OBSERVAÇÕES**

Resultado referente à amostra enviada.  
Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. p.249. 2010  
British Pharmacopoeia 2013.

ANALISTA  
*Adriana A. Sombra Alencar*  
Farmacêutica Industrial  
CRF - CE 1568

ANALISTA  
*Rafaela Gomes Bezerra*  
Farmacêutica Industrial  
CRF 3534

GERENTE  
*Paula Francisca M. B. Souza*  
Farmacêutica Industrial

Laudu comprimidos 034 doc



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
Convênio Farmácia – Escola – FFOE/UFC  
CONTROLE DE QUALIDADE

CERTIFICADO DE ANÁLISE N.º 438/15 Data: 08/09/15

Produto / Apresentação: CARBONATO DE CÁLCIO - 500 mg com Vitamina D 400 UI  
Laboratório: Farmácia-Escola Guia de remessa N.º: 176/15 Data: 03/09/15  
Amostra remetida por: Zélia Quantidade recebida: 120 cápsulas  
Condições de amostras: Satisfatórias N.º de lote: 1509106/CPS Fab: 01/09/15 Validade: 09/2017

**CARACTERÍSTICAS FÍSICO – QUÍMICAS**

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Descrição	Cápsulas	De acordo
Cor	-----	-----
Número de cápsulas	Frasco com 120 cápsulas	De acordo
Peso médio	675,25 -784,75 Mg	753,76 mg
Desvio Padrão Relativo	Max. 4,0%	2,1%
Q.mínimo	Min. 90%	94,268%
Q.máximo	Máx. 110%	103,88%
Desintegração	-----	09 minutos e 07 segundos
Umidade	-----	3,15%
Dissolução	-----	-----
Unif. Conteúdo	V A=ou menor 15	7,8

**CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO**

**IDENTIFICAÇÃO**

Fármaco	Resultado	Fármaco	Resultado
CÁLCIO	Positivo	VITAMINA D (Cholecalciferol)	-----

**DOSEAMENTO**

Fármaco	Especificação	Resultado
CARBONATO DE CÁLCIO CaCO <sub>3</sub>	500 mg /cáps. ou	478,32 mg/cáp
	92,5 a 107,5% do V.R	Ou 95,66% do V.R.
VITAMINA D C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	400 UI / caps. ou	-----
	97 – 103% do V.R	

**CONTROLE MICROBIOLÓGICO**

CONTAGEM MICROBIOLÓGICA	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Bactérias	Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g	De acordo
Fungos e ou Leveduras	Máximo 10 <sup>1</sup> UFC/g	De acordo
Patógenos	Ausentes	De acordo

**RESULTADO**

Aprovado	<input checked="" type="checkbox"/>	Reprovado	<input type="checkbox"/>
----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------

**OBSERVAÇÕES**

Resultado referente à amostra enviada  
Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. p.249. 2010  
British Pharmacopoeia 2013.

ANALISTA	ANALISTA	GERENTE
	 Rafaela Gomes Bezerra Farmacêutica Industrial CRF 3534	 Prof.ª Francisca M.ª B. Souza Farmacêutica Industrial

Laudo comprimidos.034.doc

Rua: Capitão Francisco Pedro, 1210 – Rodolfo Teófilo – CEP 60.430-370 Fortaleza - Ceará  
E-mail: f.escola@ufc.br

Fone/Fax: (085) 3366-8224



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
Convênio Farmácia – Escola – FFOE/UFC  
CONTROLE DE QUALIDADE

CERTIFICADO DE ANÁLISE N.º 608/15 Data: 18/11/15

Produto / Apresentação: CARBONATO DE CÁLCIO - 500 mg com Vitamina D 400 UI  
Laboratório: Farmácia-Escola Guia de remessa N.º: 210/15 Data: 10/11/15  
Amostra remetida por: Marta Quantidade recebida: 06 frascos com 50 cápsulas  
Condições de amostras: Satisfatórias N.º de lote: 1511133/CPS Fab: 10/11/15 Validade: 11/2017

**CARACTERÍSTICAS FÍSICO - QUÍMICAS**

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Descrição	Cápsulas	De acordo
Cor	-----	Pó branco/ Cápsula azul com branca
Número de cápsulas	Frasco com 50 cápsulas	De acordo
Peso médio	675,25 -784,75 Mg	711,195 mg
Desvio Padrão Relativo	Max. 4,0%	2,2%
Q. mínimo	Min. 90%	94,00%
Q. máximo	Máx. 110%	103,82%
Desintegração	-----	6 minutos e 35 segundos
Umidade	-----	1,65%
Dissolução	-----	-----
Unif. Conteúdo	V.A=ou menor 15	7,6

**CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO**

**IDENTIFICAÇÃO**

Fármaco	Resultado	Fármaco	Resultado
CÁLCIO	Positivo	VITAMINA D (Cholecalciferol)	-----

**DOSEAMENTO**

Fármaco	Especificação	Resultado
CARBONATO DE CÁLCIO CaCO <sub>3</sub>	500 mg /cáps. ou	502,62 mg/cápsula Ou
	92,5 a 107,5% do V.R.	100,52% do V.R.
VITAMINA D C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	400 UI / caps. ou	---
	97 – 103% do V.R.	

**CONTROLE MICROBIOLÓGICO**

CONTAGEM MICROBIOLÓGICA	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Bactérias	Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g	De acordo
Fungos e ou Leveduras	Máximo 10 <sup>1</sup> UFC/g	De acordo
Patógenos	Ausentes	De acordo

**RESULTADO**

Aprovado	<input checked="" type="checkbox"/>	Reprovado	<input type="checkbox"/>
----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------

**OBSERVAÇÕES**

Resultado referente à amostra enviada.  
Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. p.249. 2010  
British Pharmacopoeia 2013.

ANALISTA <i>Francisca Janete R. Lima</i> Farmacêutica Industrial CR5 - CE 1233	ANALISTA	GERENTE <i>Prof. Francisco M. B. Souza</i> Farmacêutica Industrial
---	----------	--

Laudo comprimidos.034.doc



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
Convênio Farmácia – Escola – FFOE/UFC  
CONTROLE DE QUALIDADE

CERTIFICADO DE ANÁLISE N.º 347/15 Data: 16/07/15

Produto / Apresentação: CARBONATO DE CÁLCIO - 500 mg com Vitamina D 400 UI  
Laboratório: Farmácia-Escola Guia de remessa N.º: 144/15 Data: 10/07/15  
Amostra remetida por: Eriane Quantidade recebida: 03 frascos com 120 cápsulas  
Condições de amostras: Satisfatórias N.º de lote: 1507087/CPS Fab:09/07/15 Validade: 07/2017

CARACTERÍSTICAS FÍSICO – QUÍMICAS

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Descrição	Cápsulas	De acordo
Cor	-----	De acordo
Número de cápsulas	Frasco com 120 cápsulas	De acordo
Peso médio	574,89 – 668,11 Mg	669,49 mg
Desvio Padrão Relativo	Max 4,0%	3,9%
Q mínimo	Min. 90%	90,663%
Q máximo	Máx 110%	106,262%
Desintegração	-----	7 minutos e 47 segundos
Umidade	-----	0,78% (D.U.)
Dissolução	-----	-----
Unif. Conteúdo	V A=ou menor 15	14,1

CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO

IDENTIFICAÇÃO

Fármaco	Resultado	Fármaco	Resultado
CÁLCIO	Positivo	VITAMINA D (Cholecalciferol)	-----

DOSEAMENTO

Fármaco	Especificação	Resultado
CARBONATO DE CÁLCIO CaCO <sub>3</sub>	500 mg /cáps. ou 92,5 a 107,5% do V.R	523,21 mg/cápsula Ou 104,64%
VITAMINA D C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	400 UI / caps. ou 97 – 103% do V.R	-----

CONTROLE MICROBIOLÓGICO

CONTAGEM MICROBIOLÓGICA	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Bactérias	Máximo 10 <sup>2</sup> UFC/g	De acordo
Fungos e ou Leveduras	Máximo 10 <sup>1</sup> UFC/g	De acordo
Patógenos	Ausentes	-----

RESULTADO

Aprovado	<input checked="" type="checkbox"/>	Reprovado	<input type="checkbox"/>
----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------

OBSERVAÇÕES

Resultado referente à amostra enviada.  
Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. p.249. 2010  
British Pharmacopoeia 2013

ANALISTA 	ANALISTA  Farmacêutica (Indústria) CRF 3534	GERENTE  Farmacêutica (Indústria)
--------------	--	---

Laudo comprimidos.034.doc

