

Estudo de dissolução *in vitro* de comprimidos de carbonato de cálcio

ADRIANO MAX MOREIRA REIS^{1,2}
LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS¹
GÉRSO ANTONIO PIANETTI¹

1. Departamento de Produtos Farmacêuticos Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais Av. Olegário Maciel 2360 CEP30180-112 Belo Horizonte-MG.
2. Unidade Funcional Farmácia - Hospital das Clínicas Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Alfredo Balena 110 Santa Efigênia CEP 30100-110 Belo Horizonte -MG
Autor responsável e-mail: reisamm@hc.ufmg.br

INTRODUÇÃO

O cálcio é um nutriente de grande importância para o organismo humano, pois 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 (Allen & Wood, 1994).

A ingestão e absorção ineficientes deste mineral pode acarretar problemas, como a osteoporose, osteomalácia, tetania, raquitismo e aumento da incidência de hipertensão (Allen & Wood, 1994; NIH, 1994).

O interesse pelo consumo adequado de cálcio foi intensificado, na última década, como resultado de evidências científicas que comprovam a ligação entre sua baixa ingestão e os casos de osteoporose e hipertensão (Bucher *et al.*, 1996; Consensus, 1993; Fujita, 1996).

Suplementos de cálcio são disponíveis no mercado farmacêutico em uma variedade de sais. O carbonato é o sal com maior porcentagem de cálcio elementar (40%) por peso e o mais empregado como suplemento nutricional ou medicamento (Allen Jr, 1996; Carr & Shangraw, 1987).

O uso terapêutico inicial do carbonato de cálcio foi como antiácido, sendo, atualmente, prescrito em diversas situações clínicas. O fármaco é empregado para prevenção e tratamento da osteoporose, reposição de cálcio e como quelante de fósforo em urêmicos. Nos pacientes renais crônicos, o mesmo tem sido amplamente utilizado na prevenção ou tratamento do hiperparatireoidismo secundário e osteodistrofia renal, devido à menor incidência de reações adversas em relação ao hidróxido de alumínio (Carr & Shangraw, 1987; Planz

et al., 1994). É utilizado em tratamentos crônicos, sendo de grande importância a aderência do paciente ao esquema terapêutico (Cleary *et al.*, 1995)

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral são as mais prescritas, devido à conveniência da administração, conforto do paciente e estabilidade do medicamento, mas são, entretanto, as que mais apresentam problemas de biodisponibilidade, pois implicam em processos farmacêuticos adequados que promovam uma boa desintegração e dissolução, que levam à liberação e absorção da substância ativa. A atividade terapêutica não depende apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas fundamentalmente da formulação e forma farmacêutica (Banker & Anderson, 1986; Storpirtis, 1998; Storpirtis & Consiglieri, 1995).

Na literatura, é descrita a ineficácia clínica de comprimidos de carbonato de cálcio relacionadas aos parâmetros de desintegração do comprimido e dissolução do fármaco (Brennan *et al.*, 1989; Gorecki *et al.*, 1989; Kobrin *et al.*, 1991; Zotto *et al.*, 1993). O estudo da dissolução *in vitro* de comprimidos de carbonato de cálcio disponíveis no âmbito do mercado farmacêutico nacional foi o objeto do presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Quatro preparações farmacêuticas de comprimidos não mastigáveis de carbonato de cálcio disponíveis no mercado brasileiro foram adquiridas e identificadas pelo código alfabético de A a D. Os laboratórios produtores dos medicamentos se prontificaram a participar do estudo, fornecendo os componentes das fórmulas unitárias dos lotes analisados, apresentados na TABELA 1.

TABELA 1 - Componentes da formulação dos comprimidos de carbonato de cálcio

Amostra	Aglutinante	Desintegrante	Lubrificante	Carbonato de Cálcio em mg
A	Povidona	Amido	Estearato de magnésio	1250
B	Gelatina	Amidoglicolato de sódio	Talco Estearato de magnésio	1000
C	Povidona	Amido	Talco Estearato de magnésio	500
D	Celulose Hidroxipropil metilcelulose	Crospovidona	Laurilsulfato de sódio Estearato de magnésio	1500

Métodos

Análises físico-química dos comprimidos

Aspecto - Os comprimidos foram examinados a olho nu para descrição de suas características relacionadas à forma, superfície, cor, rugosidade e revestimento.

Diâmetro, espessura – Testes executados em 10 comprimidos de cada laboratório, utilizando-se, para tal, aparelho Erweka –modelo TBH 30.

Determinação de peso – As determinações de peso para cada medicamento foram realizadas, de acordo com os critérios da Farmacopéia Brasileira – 4ª edição (F. BRAS. IV), método geral V.1.1. (1988). Empregou-se balança analítica Sartorius.

Determinação de uniformidade de doses unitárias - Foi avaliada pelo teste de variação de peso, segundo o método geral, F.BRAS. IV, método geral V.1.6 (1996) e *The United States Pharmacopeia* –USP 23, método <905>.

Teste de friabilidade - Determinada nos comprimidos de cada laboratório, seguindo o procedimento e a especificação da USP 23, suplemento 1. Empregou-se friabilômetro Erweka modelo TA 3R.

Teste de dureza - Determinada segundo as especificações da F.BRAS. IV, método geral V.1.3.(1988) utilizando-se 10 unidades. Utilizou-se aparelho de dureza ERWEKA – modelo TBH 30.

Teste de desintegração - Foi realizado com seis comprimidos, segundo os critérios da monografia da USP 23, nas seguintes condições: meio (água), temperatura ($37 \pm 2^\circ \text{C}$) e tempo limite (dez minutos para comprimidos utilizados como antiácidos). Foram ainda utilizadas nos testes, as seguintes condições: meio ácido clorídrico 0,1 N, temperatura ($37 \pm 2^\circ \text{C}$), tempo limite (30 minutos).

Doseamento - Pesaram-se e trituram-se dez comprimidos. Em seguida, pesou-se exatamente uma quantidade de pó equivalente a 150 mg de carbonato de cálcio. Procedeu-se a análise por volumetria de

complexação com EDTA 0,05 M conforme descrito na monografia da USP 23 . Realizou-se a análise em triplicata.

Perfil de Dissolução

O ensaio foi realizado, segundo parâmetros descritos na monografia da USP 23, tendo como meio de dissolução, 900 ml de ácido clorídrico 0,1 N, agitação por meio de pás a 75 rpm e temperatura do meio a 37°C . O aparelho empregado no teste de dissolução foi o Hanson Research modelo 64.700.006.

As alíquotas para determinação dos perfis de dissolução dos comprimidos de cada um dos quatro laboratórios foram retiradas nos seguintes tempos: 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos. Empregaram-se três unidades de cada amostra no ensaio, que foi realizado em duplicata. Após a retirada de cada alíquota, efetuou-se a reposição do volume empregando-se ácido clorídrico 0,1 N, mantido numa quarta cuba de dissolução, na mesma temperatura das demais.

As alíquotas de 10 ml eram filtradas em papel de filtro faixa azul e o filtrado recebido em balão volumétrico de 100 ml. O papel de filtro era lavado quantitativamente com ácido clorídrico 0,1N. O volume do balão era completado com ácido clorídrico 0,1 N. Quando necessário, eram realizadas novas diluições com ácido clorídrico 0,1 N. O teor de cálcio era determinado em espectrofotômetro de absorção atômica Hitachi modelo Z 8200, empregando chama óxido nitroso – acetileno, lâmpada de cátodo oco de cálcio, comprimento de onda de 422,8 nm. Empregou-se o método de curva de calibração.

RESULTADOS

Os resultados obtidos na análise físico-química dos quatro produtos amostrados estão descritos nas tabelas numeradas de 2 a 6. Os perfis de dissolução obtidos para cada produto são apresentados na FIGURA 1.

TABELA 2 – Análise físico – química dos comprimidos de carbonato de cálcio dos laboratórios A, B, C e D.

Amostra (Aspecto)	Diâmetro (mm) e DPR (%) n=10	Espessura (mm) e DPR(%) n=10	Dureza kg/cm ²	Friabilidade % perda	Desintegração em HCl 0,1N (tempo limite 30 minutos)	Desintegração em água (tempo limite 10 minutos)	Doseamento % valor Rotulado (VR) e DPR (%) n=03
A Branco Formato de cápsula Não revestido	19,49 mm 0,57 %	7,54 mm 0,68 %	8,97	0,20	Nenhum comprimido se desintegrou em 60 minutos	Nenhum comprimido se desintegrou em 30 minutos	95,01 %VR 0,80 %
B Branco Circular convexo Não revestido	12,52 mm 0,23 %	7,31 mm 0,73%	7,20	0,47	Apenas um Comprimido se desintegrou em 60 minutos	Nenhum comprimido se desintegrou em 30 minutos	97,83 %VR 0,39 %
C Branco Circular plano Não revestido Borda irregular	9,52 mm 0,13 %	4,78 mm 0,97 %	3,20	1,96	Todos os comprimidos se desintegraram em 10 minutos	Todos os comprimidos se desintegraram em 5 minutos	96,50 %VR 1,48 %
D Rosa salmão Formato de cápsula Sulcado Revestido	19,71mm 0,47 %	7,09 mm 0,86 %	NR ¹	NR ¹	Todos os comprimidos se desintegraram em 5 minutos	NR ²	99,10 %VR 0,57 %

NR - não realizado

1 - Teste não exigido para comprimidos revestidos

2 - Teste requerido somente para comprimidos de carbonato de cálcio rotulados com indicação de antiácido.

DPR - Desvio padrão relativo

Tabela 3 - Determinação de peso de comprimidos de carbonato de cálcio

Unidade	Amostra A		Amostra B		Amostra C		Amostra D	
	Peso Unitário. (mg)	% Desvio	Peso Unitário (mg)	% Desvio	Peso Unitário (mg)	% Desvio	Peso Unitário (mg)	% Desvio
1	1393,2	4,70	1078,0	1,38	541,6	3,65	1684,6	1,07
2	1310,0	-1,51	1040,5	-2,14	514,6	1,51	1657,4	-0,55
3	1281,8	-3,63	1078,0	1,38	502,5	-3,82	1665,0	0,10
4	1333,9	0,28	1129,9	6,26	526,9	0,84	1688,7	1,32
5	1317,1	-0,98	1077,2	1,31	507,4	-2,89	1631,1	-2,13
6	1308,2	-1,65	1069,6	0,59	528,9	1,22	1677,7	0,66
7	1214,4	-8,70	1053,9	0,88	536,5	2,67	1624,5	-2,53
8	1456,5	9,49	1065,00	0,16	507,4	2,89	1689,9	1,39
9	1342,3	0,91	1016,4	-4,41	516,2	1,20	1641,0	-1,54
10	1284,4	-3,44	1069,7	0,60	523,4	0,17	1742,1	4,51
11	1313,6	-1,24	1033,3	-2,82	541,7	3,67	1633,7	-1,97
12	1344,0	1,04	1037,4	-2,49	503,3	-3,67	1659,7	-0,41
13	1309,2	-1,57	1072,7	0,88	532,3	1,87	1662,1	-0,27
14	1328,2	-0,14	1065,2	0,18	521,8	-0,13	1682,7	0,96
15	1360,0	2,24	1051,2	-1,14	534,8	2,35	1655,9	-0,64
16	1296,1	-2,56	1044,3	-1,78	521,0	-0,28	1681,5	0,88
17	1370,5	3,03	1112,2	4,59	514,1	-1,61	1645,2	1,28
18	1381,0	3,82	1070,8	0,70	513,2	-1,78	1669,1	0,14
19	1316,6	-1,02	1058,5	-0,45	539,7	3,29	1627,0	-2,38
20	1342,5	0,92	1041,7	-2,03	522,9	0,07	1715,1	2,90
média	1330,2	-	1063,3	-	522,5	-	1666,7	-

Tabela 4 - Valores obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias (método de variação de peso) para comprimidos da Amostra **A**

Unidade	Peso individual (mg)	Valor estimado mg/unidade	% Valor Rotulado/Unidade
1	1352,7	1201,7	96,1
2	1331,7	1183,0	94,6
3	1332,2	1183,5	94,7
4	1324,5	1176,6	94,1
5	1346,5	1196,2	95,7
6	1367,1	1214,5	97,2
7	1316,8	1169,8	93,6
8	1320,3	1172,9	93,8
9	1318,9	1171,7	93,7
10	1358,0	1206,4	96,5
Média	1336,9	1187,6	95,0

DPR = 1,34%

Tabela 5 - Valores obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias (método de variação de peso) para os comprimidos da Amostra **B**

Unidade	Peso individual (mg)	Valor estimado mg/unidade	% Valor Rotulado/Unidade
1	1025,4	955,2	95,5
2	1055,2	983,0	98,3
3	1059,8	987,3	98,7
4	1074,5	1001,0	100,1
5	1066,6	993,6	99,2
6	1054,7	982,5	98,3
7	1039,4	968,3	96,8
8	1050,0	978,2	97,8
9	1042,1	970,8	97,1
10	1033,9	963,2	96,3
Média	1050,2	978,3	97,8

DPR = 1,44%

Tabela 6 - Valores obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias (método de variação de peso) para os comprimidos da Amostra **C**

Unidade	Peso individual (mg)	Valor estimado mg/unidade	% Valor Rotulado/Unidade
1	526,4	482,7	966
2	516,0	473,2	94,6
3	526,6	482,9	96,6
4	512,0	469,5	93,9
5	522,4	479,1	95,8
6	533,5	489,3	97,9
7	536,2	491,7	98,3
8	529,1	485,2	97,0
9	527,8	484,0	96,8
10	531,3	487,2	97,5
Média	526,1	482,5	96,5

DPR = 1,43%

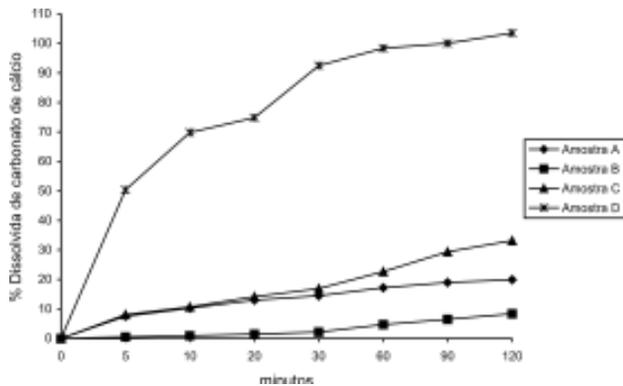


FIGURA 1 - Perfis de dissolução dos comprimidos de carbonato de cálcio dos laboratórios A, B, C, D, em meio de dissolução ácido clorídrico 0,1 N.

DISCUSSÃO

Cleary *et al.*, (1995) realizaram um estudo de aderência à terapia medicamentosa com pacientes submetidos à hemodiálise e constataram que o carbonato de cálcio foi o fármaco em que a taxa de não cumprimento da terapêutica prescrita foi a mais elevada. Segundo os autores, as razões para o descumprimento da prescrição foram: sabor desagradável do comprimido, grande número de comprimidos a serem administrados, tamanho dos comprimidos, dificuldade de deglutição e necessidade de ingestão com alimentos.

As dosagens dos comprimidos estudados eram 500 mg (lote C), 1000 mg (lote B), 1250 mg (Lote A) e 1500 mg (lote D). Comprimidos revestidos contendo 1250 mg de carbonato de cálcio garantem maior adesão dos pacientes ao tratamento já que, por serem revestidos, reduzem os problemas relacionados ao paladar e principalmente, diminuem o número de unidades a serem ingeridas.

A forma em losângulo facilita a deglutição (Cleary *et al.*, 1995, Taylor *et al.*, 1990). A amostra do laboratório A, com formato de cápsula contendo 1250 mg, foi a que mais se aproximou do comprimido adequado relatado por Taylor *et al.*, (1990). A amostra do laboratório D apresenta-se como comprimido revestido em formato de cápsula, cor rosa salmão, teor rotulado de 1500 mg e de excelente apresentação para o paciente.

A espessura e o diâmetro são parâmetros importantes no controle de qualidade de comprimidos, porque refletem, respectivamente, a força de compressão e a escolha dos punções. A variabilidade na espessura de comprimidos pode estar relacionada à pressão e à velocidade de compressão. A dimensão e espessura dos comprimidos analisados apresentaram pequena variação, pois nas determinações realizadas encontrou-se DPR < 1,0% para os dois parâmetros, resultados apresentados na TABELA 2.

Todos os comprimidos estudados cumpriram as especificações farmacopéicas para determinação

de peso, conforme resultados apresentados na Tabela 3. Na determinação da uniformidade de doses unitárias, as amostras analisadas apresentaram a variação do valor declarado dentro da faixa de 85 a 115% e desvio padrão relativo (DPR) menor que 5% estando de acordo com o preconizado pela F. BRAS. IV e USP23 (TABELAS 4 a 6). Os comprimidos da amostra D são classificados como suplemento nutricional e a USP 23 não estabelece o teste de uniformidade de doses unitárias para esta classe de produtos.

O peso dos comprimidos é determinado pelo conteúdo volumétrico da cavidade da matriz, ou seja, este parâmetro é função da capacidade da câmara da máquina. Portanto é importante, avaliar o peso dos comprimidos, pois sua variação pode acarretar alterações na dosagem da substância ativa (Banker & Anderson, 1986).

Os resultados do doseamento da substância ativa nos comprimidos apresentados na TABELA 2 indicam que todas as amostras cumpriram com a especificação da USP 23. Recomenda-se que os resultados do doseamento sejam expressos em teor de carbonato de cálcio e equivalência em cálcio. Essa informação deveria, também, constar claramente nos rótulos dos medicamentos, para garantir o uso adequado do medicamento. Alguns manuais de terapêutica sugerem aos médicos as doses dos esquemas terapêuticos em cálcio, o que enfatiza a importância das informações sobre o teor do mesmo no medicamento.

A USP 23 preconiza o teste de desintegração em água apenas para comprimidos de carbonato de cálcio utilizados como antiácido. Na amostragem estudada somente o comprimido D não era empregado com indicação de antiácido. Apenas a amostra C desintegrou-se em água, conforme demonstrado na TABELA 2, sendo importante destacar, que essa amostra apresentou friabilidade alta e dureza baixa. As amostras A e B apresentaram friabilidade e dureza dentro das especificações farmacopéicas.

O teste de desintegração preconizado na monografia da USP XXI era em suco gástrico artificial, não sendo exigido o teste de dissolução. Neste estudo, a desintegração foi realizada em ácido clorídrico 0,1 N devido o fato do mesmo ser o meio utilizado no teste de dissolução. As amostras A e B não se desintegraram neste meio. O comportamento no teste de desintegração em água e em ácido clorídrico foi semelhante para os dois lotes. A desintegração do comprimido é importante para permitir a dissolução e, conseqüentemente, a absorção de cálcio. O meio ácido é importante para a dissolução dos sais de cálcio (Carr & Shangraw, 1987).

O perfil de dissolução demonstra uma grande variação de resultado dos comprimidos estudados, conforme apresentado na FIGURA 1. A amostra D liberou mais de 90% em 30 minutos, enquanto as outras amostras não foram capazes

de liberar 75% do valor rotulado, mesmo após 120 minutos.

A incorporação de superdesintegrante na formulação aumenta a dissolução de comprimidos (Guyot-Hermann, 1992). Como demonstrado na TABELA 1, as amostras A e C não apresentam superdesintegrantes na formulação, e, conseqüentemente, apresentam baixa dissolução, enquanto que a amostra D, contendo o superdesintegrante crospovidona, teve a maior porcentagem de dissolução.

A formulação do comprimido B contém amido glicolato de sódio como desintegrante e gelatina como aglutinante. Os grupamentos ácidos da gelatina reagem com o carbonato de cálcio, formando um composto insolúvel, o que pode explicar a baixa dissolução do comprimido B (Shangraw, 1990).

Esta incompatibilidade, descrita na literatura, demonstra que, durante o armazenamento, com o aquecimento e o envelhecimento, pode ocorrer uma expansão inicial da rede de fibras da gelatina, resultando na retenção do carbonato de cálcio, formando uma matriz insolúvel (Ray-Johnson & Jackson, 1976).

CONCLUSÃO

O estudo de dissolução *in vitro* leva à conclusão de que os medicamentos das amostras A, B e C necessitam de uma revisão da formulação e/ou dos processos tecnológicos visando a obtenção de uma forma farmacêutica que assegure a liberação adequada do fármaco.

A especificação de dissolução preconizada pela USP 23 foi cumprida por apenas uma amostra estudada (amostra D), o que desperta preocupação sobre a biodisponibilidade dos medicamentos e suas implicações no uso terapêutico dos comprimidos de carbonato de cálcio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, L. H., WOOD, R. J. Calcium and phosphorus. In: SHILS, M. E., OLSON, J. A., SHIKE, M. (eds). *Modern nutrition in health and diseases* 8.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. p.144-163.
- ALLEN JUNIOR, L. V. Nutrition products. In: *Handbook of non prescription drugs*. 11ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1996. p.361-392.
- BANKER, G., ANDERSON, N. R. Tablets. In: LACHMAN, L., LIE BERMAN, H. A KANIG, J. L. (ed.) *The Theory and practice of industrial pharmacy*. 3ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986, p.293 – 345.
- BRENNAN, J. M., DUNCAN, W. E., WARTOFSKY, L., BUTLER, V.M., WRAY, H.L. *In vitro* dissolution of calcium carbonate preparations. *Calcif. Tissue Int.* New York, v.49, p.308-312, 1991.
- BUCHER, C. H., COOK, R. J., GUYAT, G. H. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta – analysis of randomized controlled trials., *JAMA*, Chicago, v.275, p.1016-1022, 1996.
- CARR, J. C., SHANGRAW, R. F. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. *Am. Pharm.* v.27, p.49-57, 1987.
- CLEARY, D. J., MATZKE, G. R., ALEXANDER, A. C. M. et al. Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* v.52, p.1895-1900, 1995.
- CONSENSUS development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.* v.94, p.646-650, 1993
- FARMACOPÉIA brasileira. 4ed. São Paulo: Atheneu, 1988-1996
- FUJITA, T. Calcium intake, calcium absorption and osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* v. 58, 215, 1996.
- GORECKI, D. K. J., RICHARDSON, J., PAVLAKIDIS, P., WALLACE, S. M. Dissolution rates in calcium carbonate tablets. A consideration in product selection. *Can. Pharm. J.* v.122, p.484-487, 508, 1989.
- GUYOT-HERMANN, A. M. Tablet desintegration agents. *S.T.P Pharm.Sci.* v.2, p. 445-463, 1992.
- KOBRIN, S.M., GOIDSTEIN, S. J., SHANGRAW, R. F., RAJA, R. M. Variable efficacy of calcium carbonate tablets. *Am. J. Kid. Dis.* v.16, p.461-465, 1989.
- NIH Consensus conference: optimal calcium in take–NIH consensus development panel on Optimal calcium intake. *JAMA*, v.272, p.1942-1948, 1994.
- PLANZ, S., HENDERSON, I. S., McELDUFF, N. et al. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binding agents in chronic hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*, v.9, p.1121-1124, 1994.
- RAY-JOHNSON, M.L., JACKSON, I.M. Temperature – related incompatibility between gelatin and calcium carbonate in sugar coated tablets. *J.Pharm.Pharmacol.* v.28, p.309-310, 1976
- SHANGRAW, R.F. Standards for vitamins and nutritional supplements: who and When. *Pharmacoepial Forum*, Rockville, p.751-758, 1990.
- STORPIRTIS, S. Avaliação Biofarmacotécnica de medicamentos. Aspectos tecnológicos de garantia de qualidade. *Revista Racine*, São Paulo, v.47, p.53-57, 1998.
- STORPIRTIS, S., CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos, aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ – São Paulo*, v.31, n.2, p.63, 70, 1995
- TAYLOR, J.E., HENDERSON, I.S., STEWART, W.K. MACTIER, R.A. Calcium carbonate 1250 mg/1260 mg: an effective phosphate binder. *Scot. Med. J.* v.35, p.45-47, 1990.
- THE UNITED STATES pharmacopeia. The national formulary-USP XXI. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1985, 1683p.
- THE UNITED STATES pharmacopeia. The national formulary–USP XXIII. Rockville:United States Pharmacopeial Convention, 1995, 2391p.
- ZOTTO, M. D., RAGAZZI, E., REALDONFINI, G. D. Technological testing of calcium carbonate tablets for use in treatment of renal osteodistrophy. *Farmaco*, v.48, p.989- 1005, 1993.