



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA



THAÍSE CAROLINE DA SILVA LIMA

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CHOCOLATE
MEDICAMENTOSO ISENTO DE SACAROSE E LACTOSE

JOÃO PESSOA – PB
Novembro/2021

THAÍSE CAROLINE DA SILVA LIMA

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CHOCOLATE MEDICAMENTOSO ISENTO DE SACAROSE E LACTOSE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Coordenação do Curso de Graduação em
Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba, como parte
dos requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Pablo Queiroz Lopes

JOÃO PESSOA – PB

Novembro/2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

l.732d Lima, Thaise Caroline da Silva.

Desenvolvimento magistral de chocolate medicamentoso
isento de sacarose e lactose / Thaise Caroline da Silva
Lima. - João Pessoa, 2021.

55 f. : il.

Orientação: Pablo Queiroz Lopes.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Chocolate. 2. Ibuprofeno. 3. Pediatria. 4.
Desenvolvimento magistral. I. Lopes, Pablo Queiroz. II.
Título.

UFPB/CCS

CDU 663.91

THAÍSE CAROLINE DA SILVA LIMA

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CHOCOLATE MEDICAMENTOSO ISENTO DE SACAROSE E LACTOSE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia

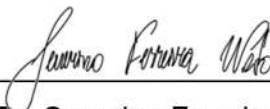
Aprovado em: _25_ de ____ Novembro ____ de 2021.



Prof. Dr. Pablo Queiroz Lopes
Universidade Federal da Paraíba- UFPB



Drª Jannyne Cabral Brasileiro Lacerda
Roval Farmácia de Manipulação



Dr. Severino Ferreira Neto
Universidade Federal da Paraíba- UFPB

Agradecimentos

Ao meu Deus, por ter me conduzido até aqui, fortalecendo-me durante a caminhada e me concedendo graça, discernimento e sabedoria para que eu conseguisse ultrapassar as dificuldades e concluir este curso.

Aos meus pais, Oséas Felício de Lima e Lenice Elias da Silva Lima, minha herança. Obrigada pelo amor, carinho, abrigo, apoio e por todas as orações a mim direcionadas. Sou grata por sempre serem meus principais incentivadores e por demonstrarem, todos os dias, o seu orgulho por mim. Vocês são o combustível que me impulsiona a seguir em frente e a nunca desistir dos meus sonhos.

Aos meus primos, Janiele Lima, Rhaíssa Mayara, Samara Rhúbia, Theo Lima e Bené Lima, por me incentivarem, fazerem-me descontraír em situações difíceis e por me mostrarem que o sentimento que nos une vai muito além dos laços sanguíneos. Obrigada pelo amor fraternal!

À minha família, que sempre me motivou a ser uma profissional confiante e humilde, obrigada por todo amor, cuidado, carinho e confiança a mim destinados.

Às minhas irmãs, “Las Hermanas”, por me ampararem e compartilharem momentos únicos de comunhão que me permitiram viver Igreja, verdadeiramente! Obrigada pelo crescimento mútuo e por tornarem a minha caminhada mais leve.

Aos meus amigos, Cleyton Oliveira, Géssyca Núcia, Lívia Queiroz, Camila Maciel, Carlos Eduardo, Rickya Caroline e Luanna Oliveira, pelo companheirismo, amizade e união, fatores essenciais para que os dias na Universidade fossem mais prazerosos, divertidos, especiais...

Ao meu orientador, Dr. Pablo Queiroz, pela oportunidade, empenho, apoio e confiança na elaboração do presente trabalho. Obrigada pelo compartilhamento do saber, pela atenção, auxílio e incentivo nos âmbitos da monitoria e da pesquisa.

À minha Banca Examinadora, pela disponibilidade e compromisso em fazer parte deste trabalho, contribuindo para o meu crescimento científico.

A todos os professores, pelo conhecimento compartilhado.

À Universidade Federal da Paraíba,

Meus sinceros agradecimentos!

Dedico este trabalho a Deus, autor e consumidor da minha fé; a minha mãe, Lenice Elias da Silva Lima, que sempre me apoiou, amparou e esteve comigo durante toda a minha caminhada; e, ao meu pai, Oséas Felício de Lima, o meu primeiro professor e quem me ensinou conhecimentos basilares que detenho até hoje. Sem vocês, eu jamais teria conseguido! Obrigada pelo apoio e amor incondicionais! Amo-vos!

Lima, T. C. DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CHOCOLATE MEDICAMENTOSO ISENTO DE SACAROSE E LACTOSE. João Pessoa, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

Sabe-se que a maioria dos medicamentos disponíveis no mercado não possuem aspectos atrativos para o público infantil, visto que apresentam características organolépticas, como: sabor, odor, forma e textura desagradáveis. Além disso, há escassez de medicamentos com dosagem, posologia e forma farmacêutica adequadas à pediatria. Esses fatores desfavorecem a adesão medicamentosa pelas crianças, desencadeando a necessidade de implementação de estratégias que possam contornar esses obstáculos. Sendo assim, torna-se cada vez mais necessária a incorporação de princípios ativos em formas farmacêuticas atrativas que possuam palatabilidade agradável. Um exemplo disso é o chocolate, uma pastilha macia capaz de mascarar o sabor característico dos fármacos. A Sacarose e a Lactose são comumente utilizadas para deixar o sabor do medicamento mais agradável. Contudo, o uso da primeira contribui para o desenvolvimento de cáries dentárias e restringe o consumo por pacientes diabéticos; já a segunda, limita a utilização por pacientes intolerantes. Pensando nesse público, e sendo o Ibuprofeno um fármaco frequentemente usado na pediatria, o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento magistral de chocolate medicamentoso isento de Sacarose e Lactose, assim como a determinação de parâmetros de qualidade do produto, como: pH, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e características organolépticas. A preparação da formulação resultou no mascaramento do sabor do fármaco, apresentando odor, palatabilidade, forma e textura agradáveis. O produto final apresentou a média de coeficiente de variação de 3,8%; peso médio de 8,032 g; média de pH de 5,8 e dureza média de 6,67 Kgf. Além disso, os testes de friabilidade apresentaram perda de 0,77% e a desintegração ocorreu em 2 minutos e 6 segundos, apresentando-se dentro dos limites preconizados. Dessa forma, a formulação elaborada apresentou estabilidade e características físicas, químicas e organolépticas adequadas.

Palavras-Chave: Chocolate; Ibuprofeno; Pediatria; Desenvolvimento magistral.

ABSTRACT

It is known that most drugs available on the market do not have attractive features for children, as they have organoleptic characteristics, such as: unpleasant taste, odor, shape and texture. In addition, there is a shortage of drugs with dosage, dosage and pharmaceutical form suitable for pediatrics. These factors hinder medication adherence by children, triggering the need to implement strategies that can overcome these obstacles. Therefore, it is increasingly necessary to incorporate active principles in attractive pharmaceutical forms that have pleasant palatability. An example of this is chocolate, a soft tablet capable of masking the characteristic flavor of pharmaceuticals. Sucrose and lactose are commonly used to make the medicine taste more pleasant, however, the use of the first contributes to the development of tooth decay and restricts consumption by diabetic patients; the second limits its use by intolerant patients. With this audience in mind, and since Ibuprofen is a drug frequently used in pediatrics, this study aimed at the masterful development of medicated chocolate free of sucrose and lactose, as well as the determination of product quality parameters, such as: pH; average weight; friability; toughness; disintegration and organoleptic characteristics. The formulation preparation resulted in the drug taste masking, presenting pleasant odor, palatability, shape and texture. The final product had a mean coefficient of variation of 3.8%; average weight 8.032 g; average pH of 5.8 and average hardness of 6.67 Kgf. Furthermore, the friability tests showed a loss of 0.77% and disintegration occurred within 2 minutes and 6 seconds, within the recommended limits. Thus, the elaborated formulation showed stability and adequate physical, chemical and organoleptic characteristics.

Keywords: Chocolate; Ibuprofen; Pediatrics; Masterful development.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do Ibuprofeno.....	32
Figura 2 - Aquecimento do chocolate base em Banho-Maria	37
Figura 3 - Chocolate base em processo de fusão	38
Figura 4 - Chocolate base completamente fundido	38
Figura 5 - Adição do Ibuprofeno à formulação	39
Figura 6 - Formulação final (F11)	39
Figura 7 - Transferência da (F11) para os moldes	40
Figura 8 - Moldes preenchidos	40
Figura 9 - Chocolates medicamentosos solidificados	41
Figura 10 - Chocolates medicamentosos desenformados	41
Figura 11 – Produto final	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição das Formulações (F): F1 à F5	36
Tabela 2 - Composição das Formulações (F): F6 à F11.....	36
Tabela 3 - Composição da Formulação escolhida	45
Tabela 4 - Determinação do Peso Médio, Desvio Padrão (DP) e Coeficiente de Variação (CV %) média, nos Tempos: T0, T60 e T90	45
Tabela 5 - Determinação do Potencial Hidrogeniônico (pH).....	46
Tabela 6 – Determinação do Tempo de desintegração do chocolate nos Tempos 0, 60 e 90	47
Tabela 7 – Determinação da dureza do chocolate nos Tempos 0, 60 e 90...	48

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO	18
2.2 MEDICAMENTO MAGISTRAL	20
2.3 FORMAS FARMACÊUTICAS	22
2.4 FORMAS FARMACÊUTICAS PEDIÁTRICAS	23
2.5 FORMAS FARMACÊUTICAS INOVADORAS	25
2.6 CHOCOLATE.....	26
2.6.1 CHOCOLATE MEDICAMENTOSO	28
2.6.2 CHOCOLATE ISENTO DE SACAROSE	29
2.6.3 CHOCOLATE ISENTO DE LACTOSE	30
3. OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivo Geral	34
3.2 Objetivos Específicos.....	34
4. METODOLOGIA	35
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA.....	35
4.2 DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO DA FORMULAÇÃO.....	35
4.3 PROCESSO DE MANIPULAÇÃO	37
4.4 ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR.....	42
4.4.1 Determinação do peso médio (Adaptação)	42
4.4.2 Determinação do potencial hidrogeniônico (pH).....	43
4.4.3 Tempo de Desintegração	43
4.4.4 Teste de Friabilidade	43
4.4.5 Dureza	44

4.4.6 Características organolépticas	44
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1 DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO	44
5.2 PESO MÉDIO	45
5.3 POTENCIAL HIDROGENIÔNICO	46
5.4 DESINTEGRAÇÃO	47
5.5 FRIABILIDADE	47
5.6 DUREZA	48
5.7 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	49
6. CONCLUSÃO	50
7. REFERÊNCIAS	51

1. INTRODUÇÃO

As ciências farmacêuticas eram parte integral das ciências médicas, sendo ambas ensinadas de maneira conjunta, até o Século XI. Em 1240, com a Magna Carta da Profissão Farmacêutica, escrita pelo Imperador Romano Frederico II, foi originada a Farmácia como profissão independente. Esse fato foi justificado através do discurso de necessidade prática que a Farmácia requeria em conhecimento, habilidades, iniciativas e responsabilidades especiais, objetivando a garantia do cuidado adequado às necessidades medicamentosas dos pacientes (PEREIRA e NASCIMENTO, 2011).

De acordo com a Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001, Farmácia é definida como um estabelecimento que presta serviços farmacêuticos, tanto de interesse público quanto privado; é ligada ao Sistema Único de Saúde e tem o objetivo de prestar assistência farmacêutica e realizar orientação sanitária individual ou coletiva, onde haja processamento de manipulação e/ou dispensação de produtos e correlatos que tenham fins profiláticos, curativos, paliativos, estéticos ou com finalidade diagnóstica.

Ao longo da história da Farmácia, a manipulação sempre foi parte integral da prática farmacêutica (SZATKOWSKI; OLIVEIRA, 2004). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada Nº 67, de 8 de outubro de 2007, o processo de manipulação é definido como sendo o “conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais e fracionar especialidades farmacêuticas para uso humano” (BRASIL, 2007).

De acordo com ANSEL (2000), a farmacotécnica é definida como: “A ciência que estuda a transformação da matéria prima de natureza animal, vegetal e mineral ou produtos de síntese, em medicamentos”.

A manipulação de medicamentos oferece inúmeros benefícios ao usuário, como: facilidade posológica; possibilidade de resgate de medicamentos; economia; personalização terapêutica, além da possibilidade de escolha da forma farmacêutica adequada (FERREIRA, 2011).

Conforme o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, o medicamento manipulado é dividido em dois tipos: o oficial e o magistral. O primeiro está relacionado à preparação da formulação seguindo a Farmacopeia Brasileira; já o segundo, é aquele elaborado segundo prescrição médica. O medicamento manipulado é destinado a um paciente específico, preparado de maneira individualizada, e objetivando atender às necessidades específicas do paciente. Sua principal característica é a personalização, conferindo a possibilidade de ajuste de dose, escolha da forma farmacêutica e adição ou retirada de insumos farmacêuticos (PONTES, *et al.*, 2016).

As formas farmacêuticas consistem no estado final de apresentação dos princípios ativos após a realização de diversas operações farmacêuticas, podendo ter, ou não, adição de excipientes apropriados, com a finalidade de facilitar a utilização e atingir o efeito terapêutico desejado, com as características devidas e apropriadas para uma via de administração específica (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 6ª EDIÇÃO, Volume 1, 2019).

Fatores como: forma farmacêutica pouco atrativa; odor desagradável; dificuldade de deglutição (disfagia), contribuem para a falta de adesão ao tratamento pelos pacientes (SILVA *et al.*, 2011). Por essa razão, a maioria das formas farmacêuticas disponíveis para uso não são muito agradáveis às crianças, havendo a necessidade de disponibilizar formas personalizadas, com formatos atraentes e sabores agradáveis ao público infantil, como o que acontece no chocolate, por exemplo (VALENTE, 2014).

Sendo assim, FERREIRA (2011), traz a definição de chocolate como uma pastilha macia, a qual é uma forma farmacêutica sólida que tem como objetivo a dissolução ou desintegração lenta na cavidade oral. As pastilhas macias ou “softs”, podem se apresentar de formas adaptadas, como na forma de chocolate, e, além disso, podem ser de ação local ou sistêmica, podendo incorporar princípios ativos de diversas classes farmacológicas, como antiinflamatórios, e têm capacidade para albergar um ou mais princípios ativos (MARTO, *et al.*, 2011).

Nesse sentido, o Ibuprofeno é um fármaco habitualmente utilizado como anti-inflamatório, analgésico e antipirético na pediatria. Contudo, ele apresenta sabor

desagradável, acarretando a sua rejeição por esse público e, conseqüentemente, a baixa adesão terapêutica (DE OLIVEIRA MUSSEL *et al.*, 2021). Dessa forma, há a necessidade de mascarar o seu sabor na formulação, a fim de atingir uma maior palatabilidade e, portanto, maior aceitação por parte dos usuários.

Para pacientes pediátricos, a rejeição de grande parte de medicamentos se deve às características organolépticas desagradáveis do fármaco, contribuindo para a falta de adesão ao tratamento e com a dificuldade de administração medicamentosa (SILVA *et al.*, 2021).

Para solucionar esse problema, é de grande importância a utilização de edulcorantes e flavorizantes, já que eles contribuem para a diminuição do sabor desagradável do fármaco, e a sua escolha adequada acarreta o mascaramento do sabor de forma a preservar a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco (DE MEDEIROS e GARRUTI, 2018).

Assim, os edulcorantes são os adjuvantes mais utilizados para modificar o sabor desagradável dos fármacos, deixando-as mais palatáveis. Dentre eles, o mais usado para este fim é o açúcar (Sacarose), componente que não é ideal para as formulações, uma vez que a sua utilização restringe o uso para pacientes diabéticos, além de acarretar malefícios, como o favorecimento da aparição de cáries dentárias (LIBERATO *et al.*, 2008).

Corroborando com isso, ERNEST e colaboradores (2007), retratam que o sabor é o principal parâmetro que norteia a pediatria. Assim sendo, é necessária a utilização de adjuvantes como a Lactose, comumente usada como diluente em preparações farmacêuticas, a exemplo de comprimidos e cápsulas. Embora seja bastante utilizada nas formulações, é importante ressaltar que o seu uso em pacientes que possuem deficiência da enzima lactase contribui para a intolerância à Lactose, ocasionando sintomas abdominais, como cólicas e diarreias ao paciente.

Sabendo desses fatores, é fundamental que haja o desenvolvimento de formas farmacêuticas que possuam palatabilidade agradável, que visem atrair o público infantil e apresentem formulações isentas de Sacarose e Lactose, a fim de abranger pacientes pediátricos que possam ser diabéticos ou intolerantes à Lactose,

contribuindo para a sua adesão medicamentosa e para o sucesso farmacoterapêutico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO

A origem da atividade farmacêutica no Brasil se deu no início do Século V, por meio da implantação das boticas ou *apothecas* pelos jesuítas, que executavam, manualmente, as preparações medicamentosas. Essas fundações foram trazidas pelos portugueses ao Brasil e, nessa época, a medicina e a arte realizada pelo boticário, eram uma só, já que não havia separação entre as ciências, sendo uma única pessoa responsável pelo restabelecimento da cura do doente. Em 1561, promulgou-se um alvará que proibiu os médicos de comercializarem e prescreverem medicamentos juntamente com o boticário, visando a evitar a prescrição desnecessária. Assim, em 1623, foi vedado o acúmulo das profissões de cirurgião e boticário, separando-se a medicina das ciências farmacêuticas (MAIA, 2012).

Em 3 de outubro de 1832, foi criado o curso de Farmácia, que passou por diversas reformas em suas disciplinas para a formação do profissional farmacêutico (DEL CORRAL & SANTOS, 2009). Desde então, com o passar dos anos, as boticas tornaram-se “Pharmacias”, e o farmacêutico foi evidenciado na construção do restabelecimento da cura, através da elaboração de preparações medicamentosas prescritas por médicos (LIMA, 2012).

Dessa forma, foram instituídas as farmácias de manipulação, responsáveis pela preparação, elaboração, conservação, e dispensação de medicamentos (MIGUEL *et al.*, 2002), tornando o farmacêutico um profissional evidente e indispensável para esse ofício.

No decorrer dos anos 40 e 50, as farmácias de manipulação foram gradativamente substituídas pelas indústrias farmacêuticas, uma vez que, com o surgimento das epidemias e grandes demandas de medicamentos, as farmácias não conseguiam atender ao número elevado de fórmulas. A partir da década de 80, a farmácia magistral foi resgatada através de uma crescente evolução que se deu por meio da implantação de novas tecnologias (SZATKOWSKI, 2004).

Sabe-se que a farmácia de manipulação é o único lugar autorizado por lei para o aviamento e comércio dos medicamentos magistrais. Nesse sentido, com o passar dos anos, as farmácias magistrais obtiveram notável crescimento e, assim, tornou-se essencial a criação de mais legislações que regessem essa área, garantindo maior qualidade para um número cada vez maior de pacientes (BUSANELLO *et al.*, 2017).

A farmácia de manipulação representa uma fonte econômica de bastante importância para o mercado brasileiro, uma vez que é o setor que mais emprega farmacêuticos no País. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2007) e, também, da Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), o número de farmácias magistrais no Brasil, cresceu de maneira satisfatória. Conforme pesquisa feita pela ANFARMAG, 60 milhões de pessoas por ano fazem uso de medicamentos magistrais, visto que aproximadamente 100 mil médicos e dentistas prescrevem, ao menos uma vez, um medicamento para manipulação em farmácia magistral (DIAS *et al.*, 2021).

Dessa maneira, com o aumento da demanda desse setor, tornou-se ainda mais necessário o oferecimento de medicamentos que possuam segurança, qualidade e eficácia para os pacientes (BORELLA, 2017).

Assim sendo, a farmácia magistral valoriza o prescritor e, também, melhora a relação entre ele e o paciente, uma vez que permite que este seja tratado de maneira individualizada, respeitando-se suas especificidades, ao possibilitar a manipulação de um medicamento personalizado, formulado de acordo com a sua sintomatologia específica e favorecendo a manipulação de uma fórmula individualizada (BONFÍLIO *et al.*, 2010).

2.2 MEDICAMENTO MAGISTRAL

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007, medicamento é definido como: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (ANVISA, 2007).

De acordo com a mesma Resolução, a manipulação é definida como o conjunto de várias operações farmacotécnicas como: pesagem; medição de volume; pulverização e incorporação, que têm como objetivo a elaboração de formulações magistrais e oficinais, além de realizar o fracionamento de especialidades farmacêuticas.

Atrelado a isso, tem-se a definição de farmacotécnica, como sendo um setor da ciência farmacêutica que estuda a preparação e elaboração de medicamentos por meio da transformação das matérias-primas em produtos tecnicamente elaborados (medicamentos). Ademais, essa área estuda também acerca da purificação, das incompatibilidades físicas e químicas e da escolha da forma farmacêutica mais adequada para o objetivo do tratamento (PITA, 2009).

O medicamento manipulado pode ser uma preparação magistral ou oficial, sendo ambas elaboradas e dispensadas pelo profissional farmacêutico: a primeira, realizada através de uma prescrição; e, a segunda, elaborada através de compêndios oficinais (POMBAL *et al.*, 2010).

A maior característica do medicamento manipulado é o fato de ele ser elaborado especificamente para um paciente, isto é, a sua personalização. Essa propriedade confere ao medicamento a possibilidade do atendimento a uma necessidade particular do paciente. Fatores como: ajuste da dose, mudança da forma farmacêutica, adição e/ou retirada de componentes são algumas das possibilidades que podem ser realizadas na formulação de um medicamento manipulado (PONTES *et al.*, 2016).

Além dos fatores supracitados, o medicamento manipulado possui ainda diversas outras vantagens, como: possibilidade de associação de medicamentos (uma

vez que há pacientes que se utilizam da polifarmácia (DA SILVA *et al.*, 2012) isto é, fazem uso de diversos tipos de medicamentos. Assim, objetivando facilitar o tratamento, a associação deles em uma única forma farmacêutica ajuda o paciente a aderir de maneira mais eficaz ao tratamento); a disponibilização de medicamentos manipulados que não têm mais na versão de especialidade farmacêutica (isto é, tiveram sua produção descontinuada); mudança da forma farmacêutica (fazendo a devida adequação para pacientes que têm dificuldade de administrar determinado medicamento, por meio da manipulação de apresentações não disponíveis na indústria farmacêutica); adequação de dose (realizando a manipulação de medicamentos com doses não disponíveis no mercado); adição ou retirada de excipientes de acordo com o paciente (já que muitos deles têm alergia a componentes de especialidades farmacêuticas); fornecimento do quantitativo exato de medicamento necessário para o tratamento do paciente, diminuindo a quantidade de resíduos farmacêuticos e contribuindo para o uso racional de medicamentos (BUSANELLO, 2017).

Ademais, um estudo demonstrou que o medicamento manipulado apresenta um custo-benefício superior para os usuários, em detrimento das especialidades farmacêuticas. Estudou-se o preço de venda dos medicamentos Referência, Genérico, Similar e Manipulado, tendo-se concluído que existe uma diferença significativa de preços entre eles. Obteve-se um preço médio de R\$ 13,33 para o medicamento manipulado, enquanto, para o Referência, genérico e similar, obtiveram-se os seguintes preços de média: R\$ 63,25, R\$ 25,04 e R\$ 25,71, respectivamente (BONFÍLIO *et al.*, 2010).

No tocante ao Controle de Qualidade de medicamentos manipulados, é indispensável que a farmácia magistral disponha da realização de testes que analisem a qualidade das matérias-primas; além da execução da avaliação de sua estabilidade preliminar, por meio dos testes de peso médio; pH; desintegração, friabilidade, dureza e características organolépticas, a fim de garantir segurança no processo produtivo. Sabe-se que esse tema é um importante fator de discussão, já que o Controle de Qualidade é o responsável por garantir a qualidade farmacopeica ao produto final (POZZA, 2009).

O medicamento manipulado contribui para o desenvolvimento de formulações adaptadas às necessidades de cada paciente, atendendo principalmente ao público pediátrico, que depende de ajustes de doses e de formas farmacêuticas específicas para a realização do tratamento medicamentoso (BARBOSA e PINTO, 2008).

Nesse sentido, os medicamentos manipulados evitam a automedicação, já que as fórmulas são produzidas e dispensadas seguindo a prescrição médica, de acordo com a quantidade indicada para o paciente, colaborando com o Uso Racional de Medicamentos (BORBA e LOPES, 2017).

2.3 FORMAS FARMACÊUTICAS

Segundo a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, forma farmacêutica é definida como: “ O estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas com adição ou não de excipientes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração” (BRASIL, 2019).

De acordo com JULIANI (2014), há no mercado atual, inúmeras formas farmacêuticas e apresentações de medicamentos disponíveis. Essa variedade permite a sua administração por diferentes vias, além de proporcionar vantagens como rapidez da absorção e mascaramento de sabores desagradáveis atrelados aos fármacos.

Assim, são diversas as formas farmacêuticas disponíveis no mercado, as quais se apresentam nas formas líquidas, sólidas ou semissólidas; por meio de soluções, xaropes, suspensões, cápsulas, pós, tabletes sublinguais, supositórios, pomadas, cremes, géis, entre outras. Essa variedade de formas abrange as mais variadas vias de administração de medicamentos, como a oral, tópica e retal, possibilitando, dessa forma, a escolha do tratamento mais adequado para o paciente (FERREIRA, 2010).

É sabido que, a maioria das especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado atual, dispõem apenas de um número limitado de dosagens e em formas farmacêuticas que inviabilizam a sua utilização por alguns grupos de pacientes, como:

geriátricos, pediátricos e aqueles que têm disfagia (JOSINO *et al.*, 2014). Por essa razão, há necessidade de elaborar formas farmacêuticas adequadas para utilização por esses usuários.

2.4 FORMAS FARMACÊUTICAS PEDIÁTRICAS

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma das grandes dificuldades para a terapia pediátrica, consiste na falta de medicamentos específicos para essa população, uma vez que a indústria farmacêutica não dispõe de apresentações voltadas às crianças (MARTO *et al.*, 2011).

Outro obstáculo para o tratamento de pacientes é a falta de adesão causada, muitas vezes, pela impossibilidade de deglutição do medicamento, ou pela sua palatabilidade desagradável (MARTINS e ANGELO, 2020).

A adesão ao tratamento é o ponto em comum entre o comportamento do paciente e as orientações do profissional de saúde. A falta de adesão medicamentosa afeta negativamente a evolução clínica do paciente, acarretando consequências pessoais, sociais e econômicas. Desse modo, inúmeros fatores podem interferir na adesão à terapêutica, como: fatores internos ao próprio paciente - referentes à doença -, além das características da terapêutica e fatores relacionados à interação paciente-profissional de Saúde (TAVARES *et al.*, 2013).

De uma forma geral, a maioria dos medicamentos disponíveis no mercado são inadequadas para utilização por pacientes pediátricos. As formas farmacêuticas destinadas ao público adulto, assim como as altas dosagens, favorecem o uso de medicamentos *off label* para crianças (DIEL *et al.*, 2020) uma vez que, a escassez de informações sobre a eficácia e segurança voltadas para esse grupo, acarreta a prescrição de medicamentos baseada em tentativas e erros (ROBERTS *et al.*, 2003).

Desse modo, a utilização de medicamentos *off-label* em crianças, quando for documentada a sua necessidade, ou pela falta de medicamentos apropriados, é uma alternativa legal. Contudo, pode ocasionar consequências relevantes, como: ineficácia do tratamento, reações adversas e, de maneira mais drástica, pode acarretar a morte (RIBEIRO, 2011).

O público infantil requer modificações ou adaptações das especialidades farmacêuticas voltadas para os adultos, principalmente no que se refere a produtos farmacêuticos sólidos, como comprimidos e cápsulas. Essa adaptação se faz necessária para atingir a individualização da dose e melhorar a administração do medicamento via oral (CABANAS POY *et al.*, 2016).

Sabe-se que as formas farmacêuticas mais comumente utilizadas para o público infantil envolvem as formulações líquidas, a exemplos de soluções, suspensões ou emulsões. Essas são as formas escolhidas por apresentarem maior facilidade na administração, possibilidade de flexibilizar a dose e garantir a adesão ao tratamento. Contudo, não são todas as crianças que aderem a essas formas, mesmo que sejam adequadas para a idade (VALENTE, 2014).

Alguns cuidados devem ser levados em consideração na administração das formas farmacêuticas líquidas orais, uma vez que o veículo comumente utilizado para as preparações é a água, por sua ausência de toxicidade e pela sua compatibilidade com o organismo. Todavia, a água propicia o crescimento de micro-organismos, fazendo-se necessário o uso de conservantes, que têm potencial toxicidade em pacientes pediátricos, principalmente no que se refere a neonatos (MUSSEL *et al.*, 2021).

É fundamental compreender que a população pediátrica é heterogênea, e, dessa forma, apresenta muitas diferenças farmacocinéticas, fisiológicas, psicológicas e, também, divergências em relação ao organismo dos adultos. Assim, é indispensável analisar esses fatores, para que haja uma terapêutica com eficácia e segurança para o público infantil (NOGUEIRA *et al.*, 2019).

Para entender a influência de um medicamento sobre a criança, faz-se necessária a observação de diversos elementos, como: o crescimento do esqueleto, o aumento do peso, a frequência e o desempenho escolar. Além disso, é importante observar a maturação dos órgãos, como o fígado e os rins, e de todo o sistema de metabolização e excreção, para, assim, compreender de maneira completa o funcionamento do organismo do público pediátrico, favorecendo a elaboração de medicamentos de acordo com a idade e necessidades do paciente (BARROCO, 2013).

O desenvolvimento de pesquisas no âmbito de medicamentos para pacientes pediátricos ainda é bastante escasso e, diante dessa limitação, o mercado atual não dispõe de grande variedade de formas farmacêuticas e dosagens específicas para o público infantil. Em consequência disso, é comum o uso de medicamentos *off-label* com o objetivo de adaptar o tratamento para os pacientes que não podem utilizá-lo de maneira convencional (JOSINO *et al.*, 2014).

A utilização de medicamentos manipulados é um recurso comum no manejo do tratamento pediátrico, uma vez que é uma alternativa para adaptação de especialidades farmacêuticas elaboradas para adultos. Fatores como cor, odor, sabor, e forma, são decisivos no processo de adesão e, assim, é necessária a promoção do desenvolvimento de formas farmacêuticas que viabilizem a administração do medicamento e possibilitem o tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Nesse sentido, é imperioso que a forma farmacêutica escolhida para administração seja a mais apropriada para essa população (MARTO *et al.*, 2011).

2.5 FORMAS FARMACÊUTICAS INOVADORAS

A falta de medicamentos autorizados e apropriados para o público infantil, motivada pelo desinteresse da indústria farmacêutica, fomenta a preparação de formulações extemporâneas. Essas, são utilizadas para a elaboração de medicamentos não disponíveis quanto à dose e forma farmacêutica no arsenal industrial (BRITTO *et al.*, 2017).

Fatores como forma farmacêutica pouco atrativa, odor desagradável e dificuldade de deglutição (disfagia), contribuem para a falta de adesão ao tratamento pelos pacientes. Por essa razão, a maioria das formas farmacêuticas disponíveis para utilização não são muito agradáveis às crianças (SILVA *et al.*, 2011; VALENTE, 2014).

Em um estudo realizado por DOS PASSOS *et al* (2020), em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), foi registrado que 100% dos medicamentos administrados aos pacientes, eram formas farmacêuticas líquidas, como: suspensões, soluções e xaropes. Essa predileção se deve à dificuldade de deglutição de formas

farmacêuticas sólidas, atrelada à facilidade de administração de formas farmacêuticas líquidas, a sua boa palatabilidade e possibilidade de ajustes de dose.

Com o intuito de aumentar a aceitação de fármacos e melhorar a administração dos medicamentos para esse público, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo formas farmacêuticas que têm formatos criativos e características organolépticas semelhantes a alimentos, como gelatinas, chocolates e pirulitos (MUSSEL *et al.*, 2021).

Assim sendo, algumas formas farmacêuticas inovadoras são: as gomas, pastilhas e pastilhas gomosas, as quais são formas farmacêuticas obtidas por moldagem e isentas de álcool. Elas são amplamente flavorizadas e edulcoradas, favorecendo a adesão medicamentosa pediátrica e, por isso, consideradas *patient friendly*. Essas formas farmacêuticas possuem algumas vantagens, como a capacidade de veicular princípios ativos e suplementos nutricionais, além de serem bases altamente palatáveis e de fácil deglutição (DE JESUS *et al.*, 2020).

Corroborando com isso, têm-se as pastilhas medicamentosas, que podem ser edulcoradas com gelatina, chocolate, entre outros excipientes, e são destinadas à ação sistêmica dos fármacos (FERREIRA, 2011).

Outra forma farmacêutica atrativa para o público infantil são as pastilhas macias de chocolate. Através da sua dissolução lenta na boca, essa forma farmacêutica acarreta a liberação do fármaco para absorção pela mucosa oral e sublingual. Por esse motivo, torna-se uma forma ideal para pacientes pediátricos e geriátricos com disfagia. O fato de dissolverem na cavidade oral, também contribui para a diminuição do efeito de primeira passagem hepática (FERREIRA, 2002).

2.6 CHOCOLATE

Segundo a RDC N° 264, de 22 de setembro de 2005, o chocolate é o produto da mistura de derivados da planta *Theobroma cacao L.* (cacau), massa de cacau, cacau em pó e/ou manteiga de cacau com outros ingredientes, contendo, ao menos, 25% de sólidos totais de cacau (BRASIL, 2005).

O cacau (*Theobroma cacao* L.) é uma planta que tem origem no Continente Americano e compõe majoritariamente o chocolate. Além das suas características sensoriais, a presença de fitoquímicos infere nos benefícios que essa planta causa no organismo humano. Um exemplo disso se dá através dos seus flavonoides, que são componentes que agem como antioxidantes, responsáveis pela redução de cardiopatias, câncer, dislipidemia e agregação plaquetária (FRITSCH *et al.*, 2015).

O processo de produção de chocolate é iniciado a partir do processamento das sementes de cacau, por meio de três etapas: colheita, fermentação e secagem. Em seguida, as sementes passam por um processo de limpeza e seguem para a etapa de torrefação, a qual é de grande importância para o aroma e o sabor do produto final, pois confere a qualidade do chocolate. Após isso, as amêndoas limpas são descascadas e moídas, até que seja obtida uma pasta, que é homogeneizada com açúcar e leite em pó e, na etapa de conchagem, é adicionada a manteiga. Assim, a pasta é agitada vigorosamente, transformando-se em um líquido cremoso e espumoso, com aroma característico do chocolate. A última fase do processo se dá por meio da homogeneização do chocolate em uma faixa de temperatura de 60°C - 70° C, para evaporação de compostos ácidos indesejáveis e obtenção da sua textura aveludada (BATISTA, 2008).

O chocolate é uma rica fonte alimentar devido aos seus polifenóis, que são caracterizados como antioxidantes. Além disso, ele dispõe de elevadas concentrações de aminoácidos, como: Triptofano, Fenilalanina e Tirosina, os quais têm função na síntese proteica. O Triptofano atua também no estímulo de receptores dos Neurotransmissores Serotonina e Dopamina, que desempenham a função de modulação de humor e atividade mental. Somado a isso, o cacau possui em sua composição as metilxantinas, que são substâncias oriundas de bases púricas e com caráter anfótero, as quais têm função de aumentar a frequência cardíaca em algumas pessoas (PINTO *et al.*, 2011).

Dentre os polifenóis encontrados no cacau, destacam-se os flavonoides, principalmente os da classe dos flavonóis, os quais são os compostos mais abundantes no chocolate. Por essa razão, dentre os alimentos, o chocolate é o que apresenta maior capacidade antioxidante, proporcionando diversos benefícios para

a saúde cardiovascular, como: redução da pressão arterial, melhora da função plaquetária, contribuindo, também, para o aumento da sensibilidade à insulina (D'EL REI, 2011).

A teobromina é uma metilxantina especialmente encontrada nos produtos do cacau. De acordo com FRITSCH e colaboradores (2015), em cada 100 gramas de chocolate contém cerca de 160 miligramas de teobromina. Esse composto exerce ação diurética no organismo, além de agir como estimulante do Sistema Nervoso central, sendo, também, responsável pelo estímulo do Sistema Respiratório e dos músculos cardíacos.

2.6.1 CHOCOLATE MEDICAMENTOSO

A palatabilidade é uma das principais medidas de aceitação geral das formas farmacêuticas orais, acarretando grandes desafios para a elaboração de uma formulação, por conta do sabor amargo de muitos fármacos. Assim, formulações que retratam as preferências das crianças, no que se refere à aparência, sabor, odor e textura, podem ocasionar efeitos benéficos ao tratamento do paciente (KARAVASIL *et al.*, 2020).

A aceitação do medicamento pelo público infantil é afetada por diversos fatores, como: idade da criança, mecânica da deglutição, tamanho do corpo e preferências de sabor. Dessa maneira, produtos alimentícios como o chocolate, são intensificadores de palatabilidade, uma vez que apresentam maior aceitabilidade perante a população pediátrica (MENNELLA *et al.*, 2015).

De acordo com FERREIRA (2011), o chocolate é definido como uma pastilha macia, sendo uma forma farmacêutica sólida que se dissolve ou se desintegra lentamente na boca, e pode albergar um ou mais ativos, tanto de ação local ou sistêmica, veiculados em uma base flavorizada e edulcorada, moldada ou comprimida.

No contexto atual, ainda não há medicamentos à base de chocolate disponíveis comercialmente, apenas por meio de formulações magistrais. Contudo, um recente estudo realizado por CHEUNG e colaboradores (2018), demonstrou resultados de tolerabilidade favorável ao medicamento e biodisponibilidade relativa adequada,

possibilitando a implantação dessa abordagem, por meio da implantação de outros fármacos (SALMAN *et al.*, 2018).

2.6.2 CHOCOLATE ISENTO DE SACAROSE

A Sacarose é um carboidrato classificado como dissacarídeo, uma vez que é composta por dois monossacarídeos: a D-glicose e a D-frutose. Trata-se de um elemento amplamente distribuído na natureza, sendo produzido em escalas industriais e destinado ao consumo alimentar, por se tratar de um composto natural. Além disso, essa substância é a principal reserva energética do organismo humano, sendo imprescindível na alimentação diária (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009).

Dessa forma, o consumo excessivo da Sacarose desencadeia muitos malefícios para a saúde, dentre os quais, a diabetes, a obesidade e o aparecimento de cáries. Ademais, esse carboidrato pode afetar também o aprendizado e a memória, além de sobrecarregar o pâncreas para a indução de insulina, a fim de manter a glicemia controlada no organismo (MANHANI ;CAMPOS; DONATTI., 2014).

A diabetes Mellitus é uma síndrome metabólica ocasionada por distúrbios metabólicos de carboidratos, lipídios e proteínas, que acarretam a hiperglicemia, que é resultante da deficiência da ação da insulina ou da sua secreção (COSTA e FRANCO, 2005).

Enquanto a obesidade é uma comorbidade acarretada por diversos fatores, como: gênero, idade, predisposição genética, condições sociais e psicológicas, além de ser influenciada pelo estilo de vida e hábitos alimentares (MARQUES, 2015), sendo assim, provocada pelo consumo excessivo de alimentos energéticos e açúcares (MALAFAIA, 2013).

Somado a isso, a Sacarose contribui para o aparecimento de cáries (MUSSEL *et al.*, 2021); já que, além de ser fermentada pelas bactérias comensais da mucosa oral, constitui, também, um importante substrato para a produção de polissacarídeos extracelulares e intracelulares, sendo apontada como a substância com maior capacidade cariogênica dentre os açúcares (DE PAULA *et al.*, 2019).

Em razão dos diversos prejuízos relacionados ao uso da Sacarose, a substituição do açúcar por outro edulcorante se torna cada vez mais necessária. Desse modo, o interesse de estudo por adoçantes não calóricos, como Sucralose e Sacarina, tornam-se imprescindíveis (MARCELLINI; CHAINHO; BOLINI, 2009).

Diante disso, o presente trabalho visou à formulação de uma forma farmacêutica isenta de Sacarose, a fim de suprimir os malefícios supracitados e abranger a utilização da forma farmacêutica para pacientes diabéticos.

2.6.3 CHOCOLATE ISENTO DE LACTOSE

O leite é uma importante fonte nutricional, uma vez que, é considerado um alimento rico em proteínas, vitaminas, açúcares, gorduras e minerais, que são elementos imprescindíveis para o bem-estar do organismo. Nesse sentido, têm-se a Lactose, que é o principal carboidrato do leite, sendo um dissacarídeo produzido pelas glândulas mamárias das fêmeas dos mamíferos, apresentando baixo poder adoçante e constituído por duas moléculas de monossacarídeos, a D-glicose e a D-galactose, que são unidas por meio de ligações glicosídicas. (PEREIRA *et al.*, 2012; ZYCHAR e OLIVEIRA, 2017).

Esse carboidrato pode ser apresentado de formas distintas, como: lactose anidra, lactose hidratada, lactose monoidratada ou lactose seca. Além disso, é um açúcar bastante utilizado como edulcorante, estabilizante ou diluente, nas formulações farmacêuticas. Na indústria, é comumente usada para auxiliar na forma dos comprimidos, já que possui uma grande capacidade de redução de volume sob pressão. Contudo, apesar da sua ampla utilização, há pessoas na população que apresentam limitações em relação a esse componente, apresentando alergia ou intolerância (AREIAS *et al.*, 2014).

A intolerância à Lactose consiste na incapacidade de digestão da lactose devido à escassez ou falta de produção da enzima digestiva lactase, responsável por hidrolisar a lactose, transformando-a em galactose e glicose. Assim, a deficiência dessa enzima acarreta sintomas intestinais ao paciente, como cólicas abdominais, diarreia e retenção de líquido (FRANCO, 2017).

No processo de hidrólise da lactose, a glicose é absorvida, enquanto a galactose é metabolizada no fígado, para a sua posterior absorção. Quando a lactose não é hidrolisada, não ocorre a etapa de absorção pela mucosa intestinal e, assim, ela é rapidamente deslocada para o intestino grosso. Nesse sentido, as bactérias da mucosa do cólon transformam a lactose em ácidos graxos, gás carbônico e gás hidrogênio, por meio da fermentação, acarretando o aumento do trânsito intestinal (MATTAR e MAZO, 2010).

Dessa maneira, a produção demasiada desses compostos ocasiona um quadro clínico de sintomas gastrointestinais, como: dor, diarreia, flatulência, distensão abdominal e borborismos (DA CUNHA, 2008; BAUERMAN e ; ALBUQUERQUE SANTOS, 2013).

É importante ressaltar que, a sensibilidade à Lactose é bastante variável, visto que, a má digestão desse carboidrato pode, ou não, apresentar sintomas, dependendo do grau de diminuição da atividade da lactase (PEREIRA *et al.*, 2012; AREIAS *et al.*, 2014).

Pretendendo minimizar esses efeitos e garantir a utilização de uma formulação que atenda às necessidades de pacientes intolerantes à lactose, este trabalho buscou desenvolver uma formulação com chocolate isento de lactose.

2.7 IBUPROFENO

O Ibuprofeno, cujo nome IUPAC é Ácido alfa-metil-4-(2-metilpropil) benzenoacético (Figura 1), consiste em um fármaco da classe farmacológica dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE'S), que foi descoberto em 1969 e é amplamente utilizado como anti-inflamatório, antipirético e analgésico (DO NASCIMENTO; NOWACKI, 2019).

Ele se encontra sob várias formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, suspensão oral, granulado, supositórios, creme ou gel, sendo utilizado comumente

para o tratamento sintomático das cefaleias, mialgias, dismenorreia primária, artrite reumatoide, além de febre e alívio de dores agudas (SEABRA, 2015).

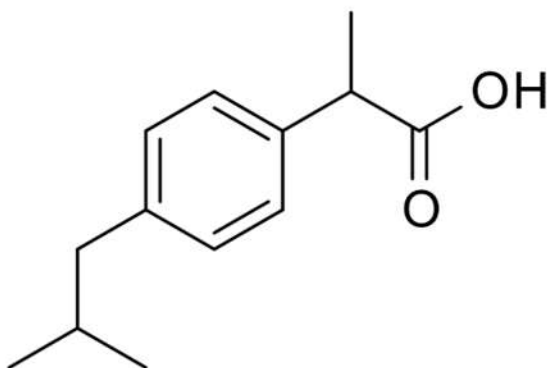


Figura 1 - Estrutura química do Ibuprofeno

Fonte: BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6ª edição. Brasília, DF, 2019. p. 977.

Esse fármaco, que é um derivado do ácido propiônico, é geralmente prescrito na dose de 5 mg/kg para febre baixa e 10 mg/kg para febre alta. O ibuprofeno é utilizado normalmente a partir dos 6 meses de vida, fazendo parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo, também, o anti-inflamatório que menos provoca sangramento gastrointestinal (MAGNI *et al.*, 2011).

A eliminação do Ibuprofeno ocorre principalmente através do metabolismo hepático, por meio da CYP2C9, sendo importante ressaltar que, em recém-nascidos, a função dos rins e das enzimas associadas não são muito desenvolvidas para o metabolismo das drogas, sendo esse número aumentado proporcionalmente com a idade (CUE BRUGUERAS, 2016).

O mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais consiste na inibição competitiva com o ácido araquidônico pelo centro ativo das enzimas COX, acarretando a diminuição da produção das prostaglandinas e, conseqüentemente, inibindo as dores, inflamações e a febre (SEABRA, 2015).

Há duas isoformas das enzimas ciclo-oxigenases: a COX-1, denominada enzima constitutiva, uma vez que é expressa naturalmente no organismo, além de estar relacionada ao desempenho de funções fisiológicas; e a COX-2, enzima indutiva, associada a processos inflamatórios (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O Ibuprofeno é amplamente utilizado pela população pediátrica como anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Todavia, por apresentar sabor desagradável, esse fármaco provoca rejeição pelo público infantil (MUSSEL *et al.*, 2021).

Dessa forma, o presente trabalho visou a elaborar uma formulação atrativa para o público infantil, mascarando o sabor do fármaco por meio da utilização de chocolate.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Desenvolver farmacotecnicamente chocolate medicamentoso de Ibuprofeno isento de Sacarose e Lactose.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar o delineamento da formulação por meio da escolha de excipientes e adjuvantes farmacotécnicos;
- Encontrar as concentrações ideais de cada excipiente para a formulação;
- Execução dos ensaios de Controle de Qualidade como: Peso médio; pH; Desintegração; Friabilidade; Dureza e Características Organolépticas do produto;
- Avaliar os parâmetros essenciais para o Controle de Qualidade do produto final por meio do teste de estabilidade preliminar;
- Aumentar a adesão ao tratamento medicamentoso para pacientes pediátricos, buscando atraí-los por meio de uma formulação atrativa e com sabor agradável.

4. METODOLOGIA

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Pesquisa de caráter experimental, com o objetivo de desenvolver uma formulação de chocolate medicamentoso isento de Sacarose e Lactose e avaliar os seus parâmetros de qualidade.

4.2 DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO DA FORMULAÇÃO

Sabe-se que a adesão ao tratamento é um fator de grande impacto para garantir uma farmacoterapia segura, eficaz e adequada ao paciente, especialmente quando ele é pediátrico. Fatores como palatabilidade, propriedades organolépticas (a exemplo de cheiro e gosto residual), visão e textura, são elementos cruciais que interferem na adesão ao tratamento do paciente. Nesse contexto, visto que a maioria dos medicamentos têm um sabor desagradável, torna-se imprescindível o desenvolvimento de formas farmacêuticas que permitam adotar novas abordagens de atenuação e mascaramento de sabor (KARAVASILI *et al.*, 2020).

Assim, o presente trabalho buscou desenvolver uma formulação atrativa ao público infantil, que fosse agradável ao paladar, proporcionando uma sensação de ingestão de chocolate, aliando a isso, a administração do medicamento.

Foram realizadas 11 propostas de formulações (F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11), utilizando base de chocolate, contendo 50% de cacau e com isenção de sacarose e lactose. Manteve-se a concentração do princípio ativo e houve variação das concentrações dos componentes: Edulcorante A, Edulcorante B, Agente Suspensor, Conservante A e o Conservante B.

As formulações foram delineadas em escala de bancada, no Laboratório de Farmacotécnica, vinculado ao Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba.

Baseando-se na realização das 11 formulações, selecionou-se aquela que obteve características organolépticas mais agradáveis, além de ter mantido seu estado físico e químico conservados e demonstrado melhor estabilidade prévia. Os componentes e formulações estão descritos a seguir, nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Composição das Formulações (F): F1 a F5.

COMPONENTES	F1	F2	F3	F4	F5
Princípio Ativo	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL
Edulcorante A	1%	X	1%	1%	x
Edulcorante B	x	1%	x	x	1%
Agente suspensor	0,80%	0,80%	0,80%	0,80%	0,80%
Conservante A	1,50%	1,50%	x	0,50%	0,50%
Conservante B	x	X	0,15%	x	x
Chocolate q.s.p	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 2: Composição das Formulações (F): F6 a F11

COMPONENTES	F6	F7	F8	F9	F10	F11
Princípio Ativo	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg /mL	100 mg/ mL	100 mg/mL
Edulcorante A	x	1%	x	2%	2%	3%
Edulcorante B	1%	x	1%	x	x	x
Agente suspensor	0,80%	0,80%	0,80%	0,80%	x	x
Conservante A	0,40%	x	x	x	x	x
Conservante B	x	x	x	x	x	x
Chocolate q.s.p	100%	100%	100%	100%	100%	100%

A porcentagem do chocolate base varia de acordo com as proporções dos outros componentes, a fim de atingir 100% da formulação total. A concentração de Agente Suspensor não sofreu variação, mantendo-se constante desde a F1 até a F9. Nas formulações F10 e F11, não houve adição de Agente Suspensor. Após as mudanças necessárias nas concentrações dos excipientes, o Ibuprofeno foi incorporado à formulação, para obtenção de 100 mg/mL do princípio ativo em cada chocolate.

4.3 PROCESSO DE MANIPULAÇÃO

Visando obter a forma farmacêutica, o chocolate isento de sacarose e lactose, foi completamente fundido por meio do aquecimento em Banho-Maria, em temperaturas inferiores a 50°C, a fim de evitar a sua degradação (Figuras 2, 3 e 4).

Figura 2- Aquecimento do chocolate base em Banho-Maria



Fonte: Próprio autor

Figura 3- Chocolate base em processo de fusão



Fonte: Próprio autor

Figura 4- Chocolate base completamente fundido



Fonte: Próprio autor

Após a completa fusão do chocolate, foram pesados e pulverizados os seguintes componentes: edulcorantes, agente suspensor e conservantes. Cada um foi adicionado separadamente e homogeneizados de maneira uniforme. Em seguida, o Ibuprofeno foi medido em proveta volumétrica, transferido para um béquer e incorporado à formulação (Figura 5), que foi levada ao aquecimento para homogeneização. Importante ressaltar que a temperatura da formulação sempre

esteve abaixo de 50° C, para evitar a decomposição do fármaco e degradação do chocolate. Após o processo descrito, obteve-se a formulação final (Figura 6).

Figura 5- Adição do Ibuprofeno à formulação



Fonte: Próprio autor

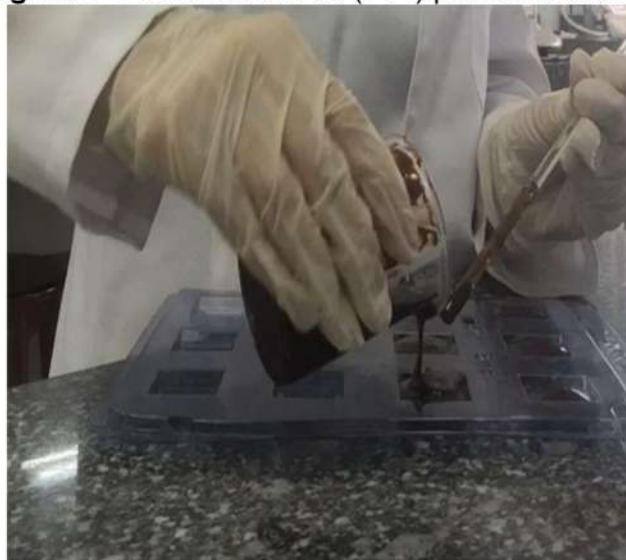
Figura 6- Formulação final (F11)



Fonte: Próprio autor

A formulação foi transferida para os moldes (Figura 7) e ficou em repouso, em temperatura ambiente, por cerca de cinco minutos (Figura 8).

Figura 7- Transferência da (F11) para os moldes



Fonte: Próprio autor

Figura 8- Moldes preenchidos



Fonte: Próprio autor

Em seguida, a formulação foi submetida à refrigeração para solidificação (Figura 9).

Figura 9- Chocolates medicamentosos solidificados



Fonte: Próprio autor

Os chocolates medicamentosos foram retirados dos moldes (Figura 10) para a obtenção do produto final (Figura 11).

Figura 10- Chocolates medicamentosos desenformados



Fonte: Próprio autor

Figura 11- Produto final

Fonte: Próprio autor

4.4 ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

É de suma importância que haja a realização do estudo de estabilidade da formulação, a fim de garantir que o produto final seja de qualidade, ofereça segurança para o consumo e eficácia para o tratamento. Dessa maneira, foi executado um estudo de estabilidade físico-químico, por um período de três meses, por meio dos ensaios adaptados de testes de dureza, pH, friabilidade, desintegração, peso médio e características organolépticas do chocolate medicamentoso (Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, 2019).

4.4.1 Determinação do peso médio (Adaptação da Avaliação da determinação de Peso Médio para formas farmacêuticas sólidas)

Foram pesados, individualmente, 20 chocolates, nos tempos: 0, 60 e 90 dias, correspondendo a T0, T60 e T90, respectivamente. Assim, obtiveram-se os resultados do peso médio, desvio padrão, limite superior, limite inferior e coeficiente de variação do produto. Os chocolates precisam estar nos limites especificados de $\pm 7,5\%$ em

relação ao seu peso médio, não admitindo mais que duas unidades fora do padrão estabelecido e nenhuma delas deve estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

4.4.2 Determinação do potencial hidrogeniônico (pH)

A determinação do Potencial Hidrogeniônico foi realizada em duplicata, nos tempos 0, 60 e 90 dias. O teste foi executado através da dissolução individual dos chocolates em água destilada, a 45°C. Em seguida, esperou-se a temperatura atingir 25°C para que a leitura do pH fosse realizada. Dessa forma, por meio de um pHmetro calibrado, o teste foi executado através do uso de 3 amostras do chocolate.

4.4.3 Tempo de Desintegração

Para a realização desse ensaio adaptado, 6 unidades do chocolate foram posicionadas na cesta do aparelho e imersas em água a temperatura de 37°C. Foi estabelecido um tempo de 30 minutos para observação da desintegração do produto final. O esperado é que os chocolates estejam desintegrados completamente até o final desse tempo.

4.4.4 Teste de Friabilidade

Esse teste adaptado, foi realizado com o objetivo de determinar a resistência dos chocolates à abrasão, por meio da ação mecânica dos aparelhos específicos. Dessa forma, 10 chocolates foram previamente pesados e posicionados no interior do aparelho. Este, foi programado para rotacionar 100 vezes, sendo 25 rotações por minuto, durante 4 minutos. Após esse processo, o estado final do chocolate foi observado, não podendo estar nenhuma unidade do produto rachada, lascada, quebrada ou partida. Assim sendo, os chocolates foram novamente pesados, e foi realizada a diferença entre o peso inicial e o final, e assim, foi concluído, através da porcentagem, a friabilidade dos produtos testados. O teste foi realizado nos tempos: 0, 60 e 90 dias. São considerados aceitáveis, aqueles chocolates que possuírem porcentagem de perda igual ou inferior a 1,5%.

4.4.5 Dureza

Esse teste foi adaptado a fim de propiciar a determinação da resistência do chocolate ao esmagamento ou à ruptura. Esse ensaio tem como fundamento submeter o chocolate a um aparelho que mede a força necessária para esmagá-lo. O teste foi realizado utilizando 10 unidades de chocolate, nos tempos: 0, 60 e 90 dias, por meio da submissão à pressão mecânica em Kgf (Quilogramas-Força), até que houvesse seu rompimento. Ao final, fez-se o valor médio das 10 determinações.

4.4.6 Características organolépticas

As características organolépticas foram avaliadas, nos tempos de 0, 60 e 90 dias, por meio da análise dos seguintes aspectos: cor, odor, sabor e aparência do chocolate.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO

Após a elaboração das 11 formulações (F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10 e F11), a formulação (F11) foi a selecionada, pelo fato de ter apresentado melhor palatabilidade, textura e características físico-químicas aceitáveis. Dessa maneira, após a seleção e alterações nas proporções dos excipientes, a formulação de melhor resultado apresentou uma concentração de 3% do edulcorante A, ausência de Agente Suspensor e ausência de conservantes.

Tabela 3 - Composição da formulação escolhida

COMPONENTE	QUANTIDADE
Ibuprofeno	20,9mL
Edulcorante A	3,0 g
Chocolate base qsp.	100g

5.2 PESO MÉDIO

Por meio do peso individual dos 20 chocolates, os valores da média, desvio padrão e coeficiente de variação, foram calculados por meio do Microsoft Excel. Foram realizados os cálculos dos limites superior e inferior, necessários para especificação do peso de cada chocolate, durante os tempos 0, 60 e 90 dias. As médias dos parâmetros estão dispostas na Tabela 4 (Teste adaptado).

Tabela 4 - Determinação do peso médio nos tempos T0, T60 e T90 dias.

PARÂMETROS	MÉDIA
PESO MÉDIO (g)	8,032
LIMITE INFERIOR (g)	7,120
LIMITE SUPERIOR (g)	8,945
DP	0,304
CV (%)	3,8%

DP =Desvio padrão. CV= Coeficiente de variação. T= tempo 0,60,90 dias.

Os resultados obtidos estão dentro dos limites especificados, uma vez que, nenhuma unidade do chocolate encontrou-se fora do intervalo estabelecido, entre

7,120 e 8,945. Dessa maneira, por meio da análise dos valores, conclui-se que o produto final possui baixa variação de peso, já que o seu coeficiente de variação está de acordo com os valores de referência estabelecidos, sendo menor ou igual a 7,5%. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 6ª edição, 2019).

5.3 POTENCIAL HIDROGENIONICO

O teste de pH foi realizado nos tempos 0, 60 e 90 dias. De acordo com cada tempo, foi feita a análise de três amostras do chocolate medicamentoso e, assim, calculada a sua média, conforme exposto a seguir, na Tabela 5 (Teste adaptado).

Tabela 5 - Determinação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

TEMPO (DIAS)	pH
0	6,5
60	5,5
90	5,3
$\bar{x}$	5,8

Onde: X é a média nos tempos 0, 60 e 90.

De acordo com Salvi (2018), a determinação do pH possui bastante importância, pois influencia na palatabilidade e desenvolvimento de microorganismos nos produtos. Corroborando com isso, **5,70** é um valor considerado bom para chocolates, já que, um pH baixo e a alta concentração de ácidos orgânicos interfere no sabor do chocolate, deixando-o desagradável. Diante disso, o resultado obtido é aceitável de acordo com as especificações do pH de chocolate, encontrando-se na faixa de **5,0 - 6,0** (FORTES *et al.*, 2016).

5.4 DESINTEGRAÇÃO

Esse teste é indispensável para que se descubra o tempo em que o chocolate analisado se desintegra totalmente. Dessa forma, o período de desintegração infere em fatores, como: absorção, disponibilidade e atividade do fármaco (SIMCH, 2013). Para a sua realização, 6 unidades do chocolate foram desintegradas nos tempos 0, 60 e 90 dias. Dessa maneira, foi calculada a média dos tempos de desintegração, obtendo-se o resultado de 2 minutos e 6 segundos. Em todos os testes houve desintegração completa do chocolate, por meio da sua imersão em água, na cuba do aparelho, a 37° C, em um tempo menor do que 30 minutos, o qual é o estabelecido pela Farmacopeia Brasileira. A Tabela 6 mostra os tempos de desintegração e a sua média de acordo com T0, T60 e T90 (Teste adaptado).

Tabela 6 - Determinação do tempo de desintegração do chocolate nos tempos 0, 60 e 90.

TEMPO (DIAS)	MIN
0	2' 10"
60	1' 76"
90	1',52"
$\bar{x}$	2' 6"

Onde = $\bar{x}$ é a média nos tempos 0, 60, 90.

5.5 FRIABILIDADE

Em relação ao teste de friabilidade, sua importância é dada pelo fato de analisar a resistência do produto final frente à submissão a choques mecânicos. Dessa forma, uma alta porcentagem de friabilidade infere perda do princípio ativo e consequentemente, compromete a eficácia do tratamento (PEIXOTO *et al.*, 2005). O teste foi realizado nos tempos 0, 60 e 90 dias e, durante o processo, nenhuma das unidades dos chocolates foi rachada, lascada, quebrada ou partida, mantendo-se, desse modo, resistentes. A média do peso inicial dos 10 chocolates foi executada nos três tempos, obtendo-se o valor de 79,93 g. A média do peso final também foi feita

nos três tempos e foi obtido o valor de 79,31g. Sendo assim, a perda foi de 0,77%, estando dentro das exigências da Farmacopeia Brasileira, sendo inferior a 1,5% (Teste adaptado).

5.6 DUREZA

O teste de dureza foi realizado nos tempos T0, T60 e T90, sendo eles correspondentes a 0, 60 e 90 dias. Para cada tempo, foram utilizadas 10 unidades de chocolate, e calculada a média das forças. Em seguida, foi calculada a média de todos os tempos, como mostra a Tabela 7.

Tabela 7 - Determinação da dureza do chocolate nos tempos 0, 60 e 90 dias.

TEMPO (DIAS)	FORÇA (Kgf)
0	6,66
60	6,87
90	6,49
$\bar{x}$	6,67

X = média nos tempos 0, 60, 90. T= Tempo (dias)

De acordo com Carneiro e colaboradores (2011), a dureza é definida como a força necessária para penetração de uma substância com o dente molar. Sendo assim, quanto maior a força para que haja a penetração do produto, maior é a sua dureza.

Dessa maneira, os resultados obtidos através do teste de dureza das unidades de chocolate ratificam as análises efetuadas pelos autores supracitados, uma vez que, por meio da avaliação de 3 tipos de chocolates, houve variação do parâmetro da dureza de 9,7 a 5,2 kgf. Desse modo, a dureza do chocolate medicamentoso realizado no presente trabalho, encontra-se dentro dos padrões obtidos em outros estudos (Teste adaptado).

5.7 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Por meio da análise efetuada nos tempos 0, 60 e 90 dias, foi atestada a estabilidade das características organolépticas avaliadas. Os parâmetros estudados foram: cor, aroma, aspecto e sabor. Em relação à aparência do produto final, o mesmo não apresentou rachaduras, partições ou ressecamento. A cor e o aroma mantiveram-se inalterados. Além disso, as unidades de chocolate avaliadas não demonstraram derretimento sob temperatura ambiente.

6. CONCLUSÃO

Por meio do processo de desenvolvimento magistral do chocolate medicamentoso, isento de Sacarose e Lactose, contendo como princípio ativo o Ibuprofeno, conclui-se que:

- A formulação mostrou-se estável e manteve preservada as suas características organolépticas durante os tempos 0, 60 e 90 dias;
- Por meio das alterações e devidos ajustes nas concentrações dos componentes, obteve-se um produto final com uma boa palatabilidade, apresentando textura, aspecto e odor agradáveis;
- A formulação obteve êxito no mascaramento de sabor desagradável do fármaco;
- A técnica de manipulação do produto final oferece viabilidade quanto à produção em escala magistral;
- Devido ao baixo valor de coeficiente de variação, a técnica utilizada nesse trabalho induz boa reprodutibilidade de produção, visto que houve baixa variação de peso médio.
- A isenção de Lactose e Sacarose na formulação possibilita a utilização do produto final por pacientes diabéticos e intolerantes à lactose.

7. REFERÊNCIAS

ALMURISI, S. H. *et al.* Formulation development of paracetamol instant jelly for paediatric use. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Malásia, v. 46, n. 8, p. 1373-1383, 2020.

ANFARMAG - Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais **Decreto Nº 5.775, de 10 DE MAIO DE 2006**. Diário Oficial da União Nº 89, quinta-feira, 11 de maio de 2006, Seção 1, página 5.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, J.R.L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. In: Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 2000. p. 568-568.

ANVISA. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas Práticas de Manipulação (BPM) de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias**. Diário Oficial da União nº 195, Brasília, DF, 9 de outubro de 2007.

AREIAS, S.F.; DE ARAÚJO SOUSA, M.I.; PAULINO, C. A. **Lactose e Parabenos em Formulações Medicamentosas Orais Utilizadas Por Idosos Vestibulopatas**. Revista Equilíbrio Corporal e Saúde, v. 6, n. 2, 2014.

BARBOSA, C. M.; PINTO, S. **Medicamentos manipulados em pediatria: estado actual e perspectivas futuras**. 2008.

BARROCO, A.L.S. **Medicamentos pediátricos: novas formas farmacêuticas, formulações e dispositivos**. 2013. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas.

BATISTA, A.P.S. A. **Chocolate: sua história e principais características**. 2008.

BAUERMANN, A.; ALBUQUERQUE SANTOS, Z. de. Conhecimento sobre intolerância à lactose entre nutricionistas. **Scientia Medica**, v. 23, n. 1, 2013.

BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; JÚNIOR, A. N.; SALGADO, H. R. N. Farmácia Magistral: Sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.34, n.3, p.653-664 jul./set. 2010.

BORBA, B. H. G.; LOPES, L. L. B. T. A adesão ao uso de medicamentos manipulados pela população de Sete Lagoas-MG no tratamento medicamentoso. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 5, n. 5, 2017.

BORELLA, JC.; TERCENIANI L.H.R.P. Produção e avaliação comparativa de preços de produtos do Laboratório de Manipulação Farmacêutica - Ribeirão Preto – SP: experiência relacionada à Assistência Farmacêutica no SUS. **Cad. Saúde Colet.**, 2017, Rio de Janeiro, 25 (2): 210-216

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 6ª edição. Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Área de atuação. Alimentos. Legislação Específica da área por assunto. Regulamento Técnico por assunto. Cacau. **RDC nº264**, de 22 de setembro de 2005

BRITTO, J. F. *et al.* Utilização de preparações magistrais extemporâneas em pacientes pediátricos de um hospital público. **Revista Saúde**. com, v. 13, n. 1, p. 797-805, 2017.

BUSANELLO, C. *et al.* **Guia da profissão farmacêutica - Farmácia com manipulação**. Edição 1. 2017. Disponível em: < https://crf-pr.org.br/uploads/revista/28746/aZZf464JBfPB_j0DtYTwkQy0BI3URohA.pdf>. Acesso em: 11 de outubro de 2021.

CABANAS POY, M. J. *et al.* **Microbiological quality of pediatric oral liquid formulations**. Farm Hosp., Toledo, v. 40, n. 5, p. 427-435, oct. 2016. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432016000500008&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 21 de outubro de 2021.

CARNEIRO, A. P. G. *et al.* PARÂMETROS DE TEXTURA EM BARRAS DE CHOCOLATE AO LEITE* Texture parameters of milk chocolate bars. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 22, n. 2, p. 259-264, 2011.

CHEUNG, L. C. *et al.* Taste evaluation of a novel midazolam tablet for pediatric patients: In vitro drug dissolution, in vivo animal taste aversion and clinical taste perception profiles. **International journal of pharmaceutics**, v. 535, n. 1-2, p. 194-200, 2018.

COSTA, P. C. A. da; FRANCO, L. J. Introdução da sacarose no plano alimentar de portadores de diabetes mellitus tipo 1: sua influência no controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 403-409, 2005.

CUE BRUGUERAS, M. Ibuprofeno. **Revista Cubana de Farmacia**, [S.l.], v. 50, n. 1, ago. 2016. ISSN 1561-2988. Disponível em: < <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/18/19.pdf> > . Data de acesso: 25 de outubro de 2021.

D'EL-REI, J; MEDEIROS, F. Chocolate e os benefícios cardiovasculares. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 3, 2011.

DA CUNHA, M. E. T. *et al.* Intolerância à lactose e Alternativas tecnológicas. **Journal of Health Sciences**, v. 10, n. 2, 2008.

DA SILVA, R.; SCHMIDT, O. F.; DA SILVA, S. Polifarmácia em geriatria. **Revista da AMRIGS**, v. 56, n. 2, p. 164-174, 2012.

DE JESUS, J. F.; REIS, I. M. A.; COSTA, S. C. C. Avaliação da estabilidade de pastilha gomosa contendo extrato seco de citrus aurantium. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 34327-4350, 2020.

DE MEDEIROS, M. dos SG; GARRUTI, D. dos S. Estudos de palatabilidade de medicamentos: análise sensorial e aceitabilidade de formulações pediátricas. **Embrapa Agroindústria Tropical-Artigo em periódico indexado (ALICE)**, 2018.

DE OLIVEIRA MUSSEL, J. *et al.* Medicamentos inovadores para a pediatria: uma revisão da literatura Innovative medicines for pediatrics: a review of the literature. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 69403-69423, 2021.

DE OLIVEIRA, L. B. *et al.* Ingestão acidental de ibuprofeno por cão filhote: Relato de caso. **PUBVET**, v. 15, p. 162, 2020.

DE PAULA, B. A. *et al.* **Introdução precoce da sacarose está associada à presença de cárie dentária em bebês.** Arquivos em Odontologia, v. 55, 2019.

DEL CORRAL, D.; SANTOS, F.. Do boticário ao farmacêutico: o ensino de farmácia na Bahia de 1815 a 1949. **EDUFBA**, 2009.

DIAS, K. L. F., FREY, J. A., & MARQUEZ, C. de O. (2021). As vantagens dos medicamentos manipulados x medicamentos industrializados: doi.org/10.29327/217514.6.12-29. **Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação**, 6(12), 10. Recuperado de < <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/333.pdf> > . Acesso em: 21 de Outubro de 2021.

DIEL, J. do A. C. *et al.* Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

DO NASCIMENTO, T. F.; NOWACKI, L. Nefrotoxicidade do Ibuprofeno. **REVISTA ELETRÔNICA BIOCÊNCIAS, BIOTECNOLOGIA E SAÚDE**, v. 12, n. 24, p. 77-83, 2019.

DOS PASSOS, M. M. B. *et al.* **Medicamentos manipulados para neonatos** **Manipulated drugs for newborns**, 2020

ERNEST, T. B. *et al.* Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 59, n. 8, p. 1043-1055, 2007.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. São Paulo: Pharmabooks Editora, 4ª ed, v.2, 673 p., 2011.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. São Paulo: Pharmabooks Editora, 4ª ed, v.1, 673 p., 2010.

FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R. da; SILVA, F. C.da. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. **Química Nova**, v. 32, p. 623-638, 2009.

FRANCO, L. H. E. de. **Desenvolvimento de browie funcional sem glúten e sem lactose**. 2017.

FRITSCH, F. C.; SILVA, M. S.; DEGÁSPARI, C. H. Desenvolvimento e análise sensorial de formulações de chocolate em barra adicionadas de guaraná em pó. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 13, 2015.

JOSINO, M. A. A. *et al.* Desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas à base de furosemida. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 4, p. 7, 2014.

JULIANI, C. SCHIMMING R. Medicamentos: noções básicas, tipos e formas farmacêuticas. **Saraiva Educação SA**, 2014.

KAKINO, Y. *et al.* Gelation Factors of Pectin for Development of a Powder Form of Gel, Dry Jelly, as a Novel Dosage Form. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Japão, v. 56, n. 11, p. 1035-1044, 2017.

KARAVASIL, C. *et al.* Pediatric-friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 147, p. 105291, 2020.

KIM, K. H. *et al.* **Bioavailability of the Common Cold Medicines in Jellies for Oral Administration. Pharmaceutics**, Coreia do Sul, v. 12, n. 1073, p. 15, 2020.

LIBERATO, E. *et al.* **Fármacos em crianças**. 2008.

LIMA, R. M. *et al.* **Perfil higiênico-sanitário das farmácias de manipulação na cidade de Macapá**. 2012.

MAGNI, A. M.; SCHEFFER, D. K.; BRUNIERA, P. Comportamento dos antitérmicos ibuprofeno e dipirona em crianças febris. **Jornal de Pediatria**, v. 87, p. 36-42, 2011.

MAIA, P. A. **Práticas terapêuticas jesuíticas no Império colonial português: medicamentos e boticas no século XVIII**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MALAFAIA, A. B. *et al.* **Indução de obesidade com sacarose em ratos. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 26, p. 17-21, 2013.

MANHANI, T. M. *et al.* Sacarose, suas propriedades e os novos edulcorantes. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 17, n. 1, p. 113-125, 2014.

MARCELLINI, P. S; CHAINHO, T. F.; BOLINI, H. M. A.. Doçura ideal e análise de aceitação de suco de abacaxi concentrado reconstituído adoçado com diferentes edulcorantes e sacarose. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 16, n. 2, p. 177-182, 2009.

MARQUES, A. C. R. de *et al.* Influência das dietas hipercalóricas sobre os parâmetros de obesidade, dislipidemia e hiperglicemia em ratos. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 1, p. 55-62, 2015.

MARTINS, S.; JESUS, A. Disfagia no idoso e suas implicações na administração de formas farmacêuticas sólidas orais. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 32, n. 3, p. 232-242, 2020.

MARTO, J.; SALGADO, A.; ALMEIDA, A. Solid and alternatives forms for oral administration in pediatrics. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 3, n. 3, p. 19-29, 2011.

MATTAR, R.; MAZO, D. F. C. de. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, p. 230-236, 2010.

MENEZES, V. A. de *et al.* Pediatric medicines and their relationship to dental caries. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, p. 157-164, 2010.

MENNELLA, J. A. *et al.* Children's perceptions about medicines: individual differences and taste. **BMC pediatrics**, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2015.

MIGUEL, M. D. *et al.* O cotidiano das farmácias de manipulação. **Visão Acadêmica**, v. 3, n. 2, 2002.

NOGUEIRA, R. F. *et al.* Formas farmacêuticas utilizadas na manipulação de medicamentos pediátricos. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 5, 2019.

PEIXOTO, M. M. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

PEREIRA, M. L.; NASCIMENTO, M. MG. Das boticas aos cuidados farmacêuticos: perspectivas do profissional farmacêutico. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 4, p. 245-252, 2011. o profissional farmacêutico. *Revista Brasileira de Farmácia*, 92(4), 245-252.

PEREIRA, M. C. S. *et al.* Lácteos com baixo teor de lactose: uma necessidade para portadores de má digestão da lactose e um nicho de mercado. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 67, n. 389, p. 57-65, 2012.

PINTO, J. P. D. *et al.* O efeito agudo do chocolate amargo sob a função endotelial é dependente da idade em hipertensos com baixo risco cardiovascular. 2011.

PITA, N.O.G. Tópicos de Farmacotécnica. **UNIP Sorocaba**, 2009, Pág 1 - 6.

POMBAL, R.; BARATA, P.; OLIVEIRA, R. **Estabilidade dos medicamentos manipulados**. 2010.

PONTES, F. E. de *et al.* **Avaliação da característica de personalização dos medicamentos magistrais manipulados pelas farmácias comunitárias com Autorização Especial quanto à individualização da dose**. 2016.

POZZA, V. M. ; KHALIL, N. M. ; MAINARDES, R. M. Controle de qualidade de cápsulas de chá verde manipulados. **Revista Salus**, v. 3, n. 1, p. 15-19, 2009.

RIBEIRO, M. A. **Prescrição de fármacos off-label numa Unidade de Urgência Pediátrica**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.

ROBERTS, R. *et al.* Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. **Jama**, v. 290, n. 7, p. 905-911, 2003.

SALMAN, S. *et al.* A novel, palatable paediatric oral formulation of midazolam: pharmacokinetics, tolerability, efficacy and safety. **Anaesthesia**, v. 73, n. 12, p. 1469-1477, 2018.

SALVI, L. F. de *et al.* **Avaliação sensorial e físico-química de chocolates tipos tradicionais e diet**. 2018.

SEABRA, C. I. R. **Farmacocinética do ibuprofeno**. 2015. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas

SILVA, I. V.; JÚNIOR, F. S. D. da ; PINHEIRO, I. M. Efeitos de edulcorantes e flavorizantes em soluções orais para tratamento infantil: uma revisão integrativa da literatura. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e25701-e25701, 2021.

SILVA, L.I.M.M.; CHAVES, B.M.M.; VASCONCELOS, A.S.O.B.; PONCIANO, A.M.S.; REIS, H.P.L.C.; FONTELES, M.M.C. O cuidado farmacêutico em pediatria. **Rev. Saúde Criança Adolesc.**, 3 (1): p66-69, jan./jun. 2011.

SIMCH, F. **Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica**. 2013

SZATKOWSKI, L.T.D; OLIVEIRA, C. L. O uso de medicamentos manipulados no município de Toledo. **Infarma**, Brasília, DF, v. 16, n. 1-2, p. 77-80, 2004.

TAVARES, N. U. L. *et al.* Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 1092-1101, dez. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004834>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000601092&lng=pt&nr m=iso. Acesso em: 21 de outubro de 2021.

VALENTE, S.C.C.G.J. **Formas Farmacêuticas em Pediatria**. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências e Tecnologia do Departamento de Química e Farmácia-Universidade do Algarve, 2014.

WALSH, J. *et al.* Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. **Advanced drug delivery reviews**, v. 73, p. 14-33, 2014.

ZYCHAR, B. C. ; OLIVEIRA, B. A. Fatores desencadeantes da intolerância á lactose: metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento. **Atas de Ciências da Saúde** (ISSN 2448-3753), v. 5, n. 1, p. 35-46, 2017.