

DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE QUALIDADE DE GOMA COM CAFEÍNA

Rafaela Rodrigues Silva¹

Maurício da Silva Mattar²

RESUMO

As gomas são formas farmacêuticas de uso oral e podem ser apresentadas em diferentes bases. Dentre elas, pode-se destacar a base gelatinosa, que contém principalmente gelatina farmacêutica e glicerina na sua composição, e as com mistura de polietilenoglicol. A determinação da base a ser utilizada pode depender do tipo de fármaco que será incorporado nela. A base de PEG não utiliza água na sua composição, portanto indica-se a utilização dela para fármacos hidrolisáveis, mas ambas podem ser flavorizadas e edulcoradas para mascarar sabores amargos de alguns ativos, como o da cafeína que foi utilizada neste estudo. Portanto, como deve-se produzir a goma e garantir a sua estabilidade físico-química. Este estudo tem como objetivo geral desenvolver a goma em diferentes bases e como objetivos específicos, produzi-las com diferentes concentrações de cafeína, realizar testes físico-químico para analisar a estabilidade, e determinar o custo/benefício. Para isso foram realizados testes como, densidade, peso-médio, análise de desintegração, observações das características organolépticas, pH, e a determinação do custo/benefício foi realizada de acordo com o resultado desses testes. Houve conformidade nos testes de pH, densidade, peso-médio. A goma de PEG apresentou textura de pastilha, observou-se com relação a temperatura de liquefação das gomas, a mesma base, mas de concentração diferente, não apresentou mesmo tempo de mudança de estado (sólido para o líquido). Portanto os resultados foram relevantes para ajudar na escolha da base que melhor se adequa ao tipo de forma farmacêutica.

Palavras-chave: Gelatina farmacêutica. Polietilenoglicol. Análise de desintegração.

ABSTRACT

The gums are pharmaceutical forms of oral usage that can be presented on different bases. Among the many possibilities of gum bases, there is the gelatinous gum, which is composed mainly of pharmaceutical gelatin and glycerin and there are the types that uses a mixture of Polyethylene glycol. In order to choose which base to be used, it will depend on which type of substances will be incorporated into the gum. The PEG base does not use water in its composition, therefore it is advised to use it with hydrolysable substances, but both can be flavored and edulcorated to disguise the bitter taste of some of the active ingredients, such as the caffeine used in this study. That being said, how should the gum be produced in order to grant its physicochemical stability. This study has aimed as its main goal to develop the gum on different bases and with specific objectives, to produce them with different concentrations of caffeine, to run physicochemical tests to analyze its stability and to define its cost/benefit ratio. In order to achieve that, it was imperative to run tests to check its density, average weight,

¹ Graduando do Curso de Farmácia da Católica de Vitória Centro Universitário. E-mail: rafaela.rs2@hotmail.com

² Graduado em Farmácia e Mestrado em Biotecnologia. E-mail: mmattar@ucv.edu.br

disintegration analysis, observation of its organoleptic characteristics, pH and the determination of its cost/benefit was done according to the result of those tests. There were conformity tests regarding its pH, density and average weight. The PEG-based gum showed a texture more similar to tablets, there was also an observation regarding the liquefaction temperature of the gums. The same base, but with different concentrations, did not show the same time changing states (solid to liquid). Therefore, the results were relevant to help choosing the base that better suited the pharmaceutical form.

Keywords: pharmaceutical gelatin, polyethylene glycol, disintegration analysis.

1. INTRODUÇÃO

As gomas medicamentosas são formulações nas quais a maior parte do fármaco é absorvido na mucosa oral e sublingual, evitando parcialmente, a primeira passagem hepática, levando-se em conta que as gomas são dissolvidas lentamente pela saliva ocasionando melhor absorção do fármaco. As gomas podem conter um ou mais fármacos, que são incorporados a bases sendo elas edulcoradas, flavorizadas e moldadas. Esse tipo de formulação pode ser desenvolvida a partir de bases graxas, polietilenoglicol (PEG) que é considerada a ideal para fármacos hidrolisáveis (não contém água na composição) e está diretamente relacionada com a dissolução da goma na boca. Além dessas, pode-se destacar bases de goma arábica, e, bases com gelatina farmacêutica trazendo a aparência de uma jujuba. Os PEG são polímeros formados a partir da condensação do óxido de etileno com a água, eles apresentam diferentes pesos moleculares, variando seu estado físico que pode ser líquido, viscoso e sólido (FERREIRA, 2000).

A cafeína possui efeitos terapêutico e farmacológico com sua ação ligada diretamente ao sistema nervoso central, com a sua absorção na boca pode-se levar em consideração seu tempo de início para o efeito mais rápido, pois ao ser absorvida na boca terá sua ação sistema mais rápida (GRAHAM, 2001).

A cafeína, em aspectos organolépticos, é um pó branco, inodoro e cujo gosto é amargo, tem um ponto de fusão consideravelmente alto, entre 235 – 239 °C (Brasil, 2010), esses aspectos são levados em consideração para a produção da goma, quando utilizada como princípio ativo, pois são características imprescindíveis para o desenvolvimento do medicamento, uma vez que auxiliam no delineamento das etapas, como definição de temperaturas máximas para dispersão de insumos, escolha dos melhores agentes edulcorantes e flavorizantes para mascarar o sabor amargo do ativo (FERREIRA, 2000).

O controle de qualidade de todo o tipo de formulação é a etapa na qual ocorre testes que irão viabilizar o produto final, trata-se de testes simples, tais como, visualização da forma da goma, escolha adequada da embalagem, pH da formulação, até testes mais específicos como, teste de temperatura, viscosidade e densidade, pois todos esses parâmetros analisados podem modificar a formulação dentro de um determinado tempo, como armazenamento em uma temperatura inadequada (FERREIRA, 2000).

Deve-se certificar que a goma com cafeína seja desenvolvida em uma base que a estabilidade físico-química não seja alterada. O objetivo geral deste estudo, foi desenvolvido gomas com cafeína utilizando diferentes bases, e os específicos, as mesmas obtendo concentrações diferentes de cafeína, determinar a melhor base,

aplicar testes que analisem algumas estabilidades físico-químicas e também se realizou o custo/benefício das bases.

Sabe-se que somente os testes, de controle de qualidade, irão declarar qual a base mais adequada para incorporação da cafeína, para que os aspectos físico-químicos estejam estáveis, e deve-se levar em conta a integridade da goma em determinado período de tempo e temperatura, para que se consiga determinar seu local de armazenamento mais adequado.

Contudo, os resultados obtidos puderam ser úteis para a melhoria no processo de escolha de armazenamento e embalagem para a goma, garantindo um controle de qualidade de excelência nas farmácias com manipulação.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 APLICAÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS EM MANIPULAÇÃO

Boas práticas em farmácia com manipulação está diretamente relacionada a um conjunto de procedimentos que são realizados para garantir que os produtos manipulados sejam produzidos com um padrão de qualidade adequado e que estejam de acordo com a prescrição. A farmácia de manipulação é a responsável por todo o processo de produção de produtos manipulados, portanto, deve-se garantir a qualidade na técnica de manuseio, qualidade físico-química e microbiológica, tanto dos produtos manipulados quanto das matérias primas utilizadas, garantindo assim boa qualidade, eficácia e um produto seguro (BRASIL, 2007).

O farmacêutico é o responsável técnico da farmácia magistral, portanto, o mesmo deve conhecer e interpretar as legislações vigentes para que as atividades técnicas que são realizadas no laboratório sejam feitas corretamente. Os treinamentos que o responsável técnico aplica aos auxiliares devem conter os princípios das Boas Práticas de Manipulação, para que seja discutido o processo de controle de qualidade, princípio primordial para um produto de qualidade (BRASIL, 2007).

Para que uma manipulação aconteça dentro dos requisitos vigentes nas legislações, é indispensável o uso de materiais e instrumentos em bom estado e devidamente calibrados, a balança deve estar calibrada para garantir segurança e estabilidade, - que também depende de outros fatores como, a temperatura do local, corrente de ar na sala onde se encontra, eletricidade estável dentre outros - pois um ativo pesado incorretamente pode acarretar desvio na qualidade do produto manipulado. Cada laboratório seja ele, sólido ou semissólido e líquido, deve se dispor de seus equipamentos separadamente, em nenhuma hipótese pode haver troca deles entre as áreas de produção, mesmo eles estando devidamente limpos e esterilizados (BRASIL, 2007).

A temperatura do ambiente é um fator importante para que as matérias-primas sejam bem armazenadas, a mesma deve ser verificada e anotada para o controle de temperatura e de umidade, pois há substâncias que em determinada temperatura podem mudar seu estado físico (que nesse caso tem que ser mantidas sob refrigeração), (BRASIL, 2000).

A água deionizada que é utilizada para a manipulação de semissólidos e líquidos, deve passar por análises, na qual é averiguado o pH, turbidez, cor aparente, cloro residual, coliformes totais e os termo resistentes, e a ionização da água, esse último

é um fator no qual influencia diretamente no equilíbrio da formulação, pois os íons são os principais responsáveis pela oxidação dos produtos (BRASIL, 2007).

2.2 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade visa a manutenção da qualidade, eficácia e segurança dos manipulados. Portanto, todas as substâncias quando dão entrada em uma farmácia magistral devem ser submetidas a testes físico-químicos nos quais serão analisados os aspectos organolépticos, a densidade, solubilidade, volume, peso, pH, ponto de fusão e algum outro tipo de análise caso esteja na Farmacopéia Brasileira. Esses testes ocorrem quando a substância se encontra em quarentena, após a aprovação é que ela poderá ser utilizada para a manipulação, esse processo é importante para a farmácia, pois esses procedimentos sendo realizados corretamente garantem a eficácia e segurança do produto final. Após o processo de produção de um produto manipulado ele deve ser submetido a testes de controle de qualidade, que não são os mesmos aplicados à matéria-prima que está em quarentena. Para produtos semissólidos são realizadas análises como, textura, características organolépticas, pH (quando aplicado) e peso final, aprovados esses testes é que o produto pronto pode ser dispensado ao paciente/cliente (BRASIL, 2007).

2.2.1 Características organolépticas

É uma avaliação do controle de qualidade, que auxilia na detecção de alterações visuais notórias na formulação. No caso da goma deve-se analisar os seguintes aspectos, cor, opacidade e homogeneidade, e a consistência no momento do manuseio na preparação. Dentre as alterações que podem ocorrer destaca-se a mudança de cor, no sabor, textura que a goma irá apresentar após o armazenamento ou até mesmo após o preparo, e mudança no odor. Supõe-se que essas mudanças ocasionadas ocorrem por algum desvio no processo físico-químico, que podem ser resultantes de uma oxidação, hidrólise ou racemização (DE JESUS, 2020).

2.2.2 Peso médio

O peso médio é avaliado quando se trata de formulações individuais (doses unitárias), que são pesadas e o resultado, em relação à média, que pode apresentar pequena variação (± 5 do peso teórico). Este teste é essencial em uma farmácia magistral não só para as gomas, mas também para comprimidos e cápsulas duras, e é uma ferramenta de controle de qualidade que é de uso contínuo e indispensável dentro da manipulação, podendo indicar uma ineficiência na técnica de encapsulação, em casos de sólidos, ou no momento de verter a preparação para o molde, em casos das gomas onde são divididas nas formas ou até mesmo na embalagem (blister). Caso não passe por esse teste o medicamento deve ser reprovado (DE JESUS, 2020).

2.2.3 pH

O pH é um fator que está ligado diretamente a estabilidade química da formulação. Íons hidroxilas e hidrogênios livres na fórmula pode levar à hidrólise, as formulações são favorecidas quando o pH se encontra neutro ou mais ácido (para formulações semissólidas) portanto, o pH deve-se encontrar entre 5 e 6 aproximadamente, aumentando assim a estabilidade da formulação das gomas. Levando-se em conta que a cavidade bucal tem um pH entre 6,7 a 7,4, a goma deve ter um pH próximo a

este para que não ocorra lesão bucal. Deve-se manter o pH da goma o próximo do pH bucal, para mantê-lo deve-se dosar o acidulante utilizado na formulação. (DE JESUS, 2020).

2.2.4 Umidade

A umidade pode influenciar nas gomas tornando-as mais duras, ressecadas, e pode atrapalhar na biodisponibilidade e dissolução dos ativos presentes nela, portanto, o armazenamento tem influência direta nesses termos, indica-se que a goma seja armazenada sob refrigeração e sem contato com o ar, e em um recipiente que proporciona uma umidade adequada e constante (THOMPSON, 2016).

2.2.5 Análise térmica

Os estudos que envolvem temperaturas estão ligados a degradação da estrutura do produto, que é levado a altas/baixas temperaturas nas quais podem ocasionar estresse modificando o produto. Os testes são realizados em equipamentos com temperatura controlada, esse tipo procedimento pode ajudar na escolha do armazenamento, para uma melhor conservação do medicamento, outro índice que pode ser analisado juntamente desse teste é a umidade, por conta da variação de temperatura (MEIRELES, 2014).

2.3 GOMA

As gomas com finalidades medicamentosas correspondem a mistura de gomas naturais ou sintéticas e resinas, para a formulação base, também contém edulcorantes, sejam eles naturais ou artificiais, e aromatizantes. Esse tipo de forma farmacêutica é de fácil administração, tem uma liberação eficaz, isso faz com que seja uma alternativa para a liberação de substâncias ativas (SANTOS, 2012).

Edulcorantes, flavorizantes, gelatinas, chocolates e outros excipientes são utilizados na produção da goma para a administração de ativos farmacológicos. Essa forma farmacêutica se liquefaz lentamente na boca fazendo com que o fármaco seja liberado e absorvido através da mucosa oral e sublingual, portanto, parte do ativo não passa pelo metabolismo de primeira passagem, porém, a outra parte que é deglutida juntamente da saliva é absorvida do trato gastrointestinal. As substâncias como: vitaminas, analgésicos, anti-inflamatórios, antifúngicos, entre outros, são os principais ativos que podem ser vinculadas a esta forma farmacêutica. A goma pode ter cor utilizando corante e ter adição de flavorizantes, as mesmas. As bases que são feitas de chocolate têm a desvantagem do armazenamento, que deve ser em local com uma temperatura de 8 a 15 °C, dependendo do ativo incorporado deve ser manter no refrigerador (FERREIRA, 2000).

Geralmente as substâncias que são introduzidas nas gomas são no geral para uso sistêmico e de medicações com absorção gastrointestinal. Por serem uma formulação que pode utilizar flavorizantes, não há impedimento e utilizar um ativo que tenha sabor amargo, porém não se pode garantir o mascaramento de todo o sabor amargo, também contém acidulante que ajuda no mascaramento do sabor desagradável; é uma preparação que deve ser feita em banho maria e sua temperatura não pode ultrapassar 100 °C; é resultante de uma goma macia e é agradável ao mastigá-la. Mas, é uma formulação na qual não se deve introduzir ativos hidrolisáveis, pois contém água (FERREIRA, 2008).

2.3.1 Embalagem, armazenamento e conservação

Esta formulação deve estar contida em uma embalagem que não haja entrada de umidade e de nenhum tipo de impurezas, portanto, dever ser bem vedada como: sachês, filmes plásticos ou blister. A temperatura de armazenamento vai depender do ativo que estará presente na goma, podendo ser em temperatura ambiente ou até mesmo em refrigeração. É importante que no rotulo do medicamento deve apresentar na embalagem: “Manter longe das crianças”, por ser um medicamento parecido com as balas, pode despertar interesse das crianças a levarem a boca (FERREIRA, 2000).

2.3.2 Controle de qualidade e estabilidade

Os testes indispensáveis do controle de qualidade que devem ser aplicados são: peso médio (para doses unitárias), aparência, odor, dureza e teor. Esta formulação por conter água tem sua estabilidade de curto prazo, generalizando, sua validade é entre 2 a 3 meses, dependendo do ativo presente, porém a conferência do pH da formulação é algo indispensável, pois no pH ideal (para bases de formulações com a presença de água o pH é de 5,0 a 6,0) a estabilidade será melhor, evitando crescimento de microrganismos e evitando reações químicas (FERREIRA, 2000).

2.4 CAFEÍNA

A cafeína (1,3,7 trimetilxantina, apresenta a formula molecular $C_8H_{10}N_4O_2$) pertence ao grupo das metilxantinas que são alcaloides, e possuem efeitos terapêuticos e farmacológicos com ação diretamente ligada ao sistema nervoso central. A cafeína pode ser encontrada, desde a frutas, como, guaraná e o cacau, em grãos como o café, e em medicamentos sejam eles de ação analgésica, relaxantes musculares e em específicos para enxaqueca (GRAHAM, 2001).

A ação da cafeína pode ser desenvolvida em todos os tecidos, pois a sua distribuição é feita na corrente sanguínea, absorvida depois de ser degradada em metabólitos, e excretada na urina. A 1,3,7 trimetilxantina tem 100% de biodisponibilidade e sua absorção é rápida podendo alcançar o seu pico de concentração de 15 a 120 minutos após ser ingerida. A metabolização deste ativo acontece no fígado, citocromo P450 1 A2, removendo os grupamentos metilas 1 e 7; porém outros tecidos podem influenciar na metabolização da cafeína, como, cérebro e os rins. A excreção da cafeína é relativamente baixa, apenas 0,5 a 3%, leva em torno de 10 horas para ser totalmente excretada, e, não ocorre alteração química na molécula, tornando sua fácil detecção na urina, por fatores fisiológicos as mulheres tem a tendencia de eliminar a cafeína mais rápido, seja ela por meio da transpiração ou por meio da diurese (ALTIMARI, 2008).

Alguns fatores influenciam na metabolização da cafeína, como peso corporal, a quantidade que é ingerida diariamente, se faz alguém tipo de dieta, gênero, a hidratação, se faz uso de medicamento. (INFINITY PHARMA, 2018).

A cafeína é um competidor antagonista dos receptores de adenosina, os quais ficam na circulação periférica e no córtex cerebral, quando ocorre a ligação da cafeína nesses receptores, há uma estimulação sintética, que pode resultar em efeitos como: aumento da pressão arterial, redução da mobilidade intestinal, estimulação cardíaca. Outro mecanismo que pode acontecer é, a cafeína inibir a ação da adenosina, contudo não ocorre a ligação da dopamina em seus receptores ocasionando aumentando de

seus níveis, e sabe-se que a dopamina está diretamente relacionada ao humor, aprendizado e atenção, portanto a cafeína pode elevar a liberação de dopamina (SILVA, 2003).

A atuação dessa substância no organismo pode ser alterada por fatores como, dieta da própria cafeína (frequência na qual é ingerida), fatores genéticos, sexo, peso corporal, hidratação, entre outros. A cafeína por ajudar no desempenho físico, já foi proibido o seu uso pelo Comitê Olímpico Internacional, porém nos tempos de hoje ela já foi retirada da listagem e pode ser utilizada, pois seu consumo é incontrolável (GUIMARÃES, 2013).

Pessoas que fazem uso desta substância devem ser alertados pois, a mesma pode ser encontrada em vários alimentos do dia a dia principalmente o café, além disso ela pode ser utilizada como suplemento que promove efeito estimulante contribuindo na melhoria do foco e concentração e na redução da fadiga muscular (INFINITY PHARMA, 2018).

2.4.1 Termos farmacotécnicos

A cafeína sublima facilmente sob a ação do calor, é um pó inodoro e contém sabor amargo. É um ativo que se solubiliza facilmente no clorofórmio, e é ligeiramente solúvel em água e etanol; seu ponto de fusão é alto (235 °C – 239 °C); ela é classificada como estimulante central (BRASIL, 2010).

3. METODOLOGIA DA PESQUISA

Foi realizada uma pesquisa utilizando procedimentos experimentais, que ocorreu em uma farmácia com manipulação, entre os meses de agosto e outubro, situada na cidade de Cariacica, Espírito Santo, e foi utilizado os seguintes procedimentos laboratoriais abaixo descritos:

3.1 DESENVOLVIMENTO DA BASE COM GELATINA FARMACÊUTICA

Para o desenvolvimento das bases foram necessários insumos, estes fornecidos pela própria empresa, que se encontram descritos no Quadro 1, 2 e 3.

Quadro 1: Base de gelatina farmacêutica.

Insumos	Quantidade	Função	Dados do fornecedor
Gelatina Farmacêutica	43,4 g	Excipiente	Fornecedor: Infinity Validade:01/03/2026 Fabricação:02/03/2021 Lote: 2902436
Glicerina	155 ml	Plastificante	Fornecedor: Fagron Validade:17/05/2022 Fabricação:17/05/2020 Lote: 200517L004407
Água destilada	21,6 ml	Solvente	Deionizador da marca Gehaka modelo DG-50EZ
Metilparabeno	0,44 g	Conservante	Fornecedor: Labsynth Validade: 13/10/2025 Fabricação: 14/10/2020 Lote: 247074

Fonte: Adaptado de Ferreira, 2008.

Quadro 2: Substâncias para a preparação das gomas com base de gelatina.

Insumos	Quantidades	Função	Dados do fornecedor
Base de gelatina	43 g	Excipiente	Preparada no quadro 1.
Aerosil®	0,5 g	Agente suspensor	Fornecedor: Gemini Validade:10/07/2022 Fabricação:10/07/2020 Lote: BAG10LINB1
Goma arábica	0,72 g	Agente suspensor	Fornecedor: Labsynth Validade:06/07/2025 Fabricação:06/07/2021 Lote: 245282
Aspartame	0,9 g	Edulcorante	Fornecedor: Levviale Validade:23/02/2024 Fabricação:24/02/2019 Lote: A1902090P
Ácido cítrico monoidratado	2,4 g	Acidulante	Fornecedor: Gemini Validade:09/01/2025 Fabricação:11/01/2020 Lote: 40350
Flavorizante	14-18 gotas	Flavorizante	Fornecedor: Excipienta Validade:14/04/2022 Fabricação:14/04/2021 Lote: 1402104
Corante	q.s.	Corante	Fornecedor: Mago Validade: 30/11/2022 Fabricação: Não consta Lote: 0463/20
Cafeína	0,75 e 1,5 g	Ativo	Fornecedor: Gemini Validade:30/04/2022 Fabricação:21/05/2018 Lote: CA201805053

Fonte: Adaptado de Ferreira, 2008.

Foi desenvolvida a base de gelatina (quadro 1), utilizando gelatina farmacêutica, glicerina, água destilada e metilparabeno. A glicerina foi aquecida em banho-maria por 5 minutos. Após foi acrescentado a água e o metilparabeno, continuou-se o aquecimento por mais 5 minutos sob agitação manual no sentido horário, na sequência a gelatina foi acrescentada lentamente para não formar grumos, o aquecimento continuou por mais 45 minutos. Esta base totalizou aproximadamente 220,44 g.

Utilizou-se a base de gelatina já pronta para a preparação das gomas (quadro 2), nela foi acrescentado o Aerosil®, goma arábica, aspartame, ácido cítrico e a cafeína, que foi o ativo escolhido para ser utilizado, esses pós foram pesados em uma balança de precisão (marca GEHAKA modelo BG 2000, nº de série 12801001013) e triturados no grau antes de serem incorporado a base fundida, por fim, foram acrescentadas as gotas do flavorizante de morango e o corante qs.

Após estar bem homogêneo, verteu-se para o molde contendo aproximadamente 5 g em cada, conforme Ferreira (2000). Para esse procedimento foi utilizado uma placa aquecedora da marca Fisotom modelo 752A, série 2130380, um termômetro da marca Incoterm, série 2021/13, devidamente calibrado para verificar a temperatura. Esse processo foi realizado duas vezes, pois o intuito foi realizar os testes com diferentes concentrações de cafeína, portanto, utilizou-se 0,75 g e 1,5 g de cafeína. Para saber a quantidade de cafeína utilizada foi realizado o cálculo a seguir.

Quantidade do ativo = quantidade de ativo por unidade x n° de unidades

A forma contém 15 moldes, portanto:

50 mg x 15 unidades = 750 mg ou 0,75 g.

100 mg x 15 unidades = 1500 mg ou 1,50 g.

Para saber a quantidade de base que foi utilizada, fez-se o seguinte cálculo:

Quantidade de base = (peso médio de cada goma x n° de unidades) – quantidade de ativo a ser aditivado

(5 g x 15 unidades) – 0,75 g = 74,25 g de base.

(5 g x 15 unidades) – 1,50 g = 73,50 g de base.

3.2 DESENVOLVIMENTO DA BASE COM MISTURA DE PEG DE DIFERENTES PESO MOLECULAR

Esta base foi desenvolvida com os PEG 400, 4000 e 6000, foi utilizado também, adjuvantes com funções acidulante, edulcorante, flavorizante, corante e a cafeína. Como na base anterior as substâncias cristalinas foram pesadas numa balança de precisão (marca GEHAKA modelo BG 2000, n° de série 12801001013), trituradas e levigadas com PEG 400. O PEG 4000 e o PEG 6000 foram fundidos em uma placa de aquecimento (marca Fisotom modelo 752A, série 2130380) em uma temperatura de aproximadamente 60°C, controlada por um termômetro da marca Incoterm modelo 7665.02.0.00. Após a fundição completa foi adicionado o flavorizante e os pós que foram levigados com o PEG 400 e por último o corante, após homogeneizado verteu-se para os moldes. Essa base foi feita em duplicata com diferentes concentrações de cafeína, 0,75 g e 1,5 g, como na base anterior.

Para determinar a quantidade de base necessária foi realizado um cálculo considerando o peso do ativo, onde aplicou o fator universal de deslocamento, 70%, portanto:

Peso total dos ativos a serem aditivados X 70% = Massa da base deslocada pelo ativo

0,750 g X 70% = 0,525 g.

1,500 g X 70% = 1,050 g.

Portanto,

quantidade de base a ser utilizada = quantidade de base total – o peso do deslocamento pelo ativo

75 g – 0,525 g = 74,475 g.

75 g – 1,050 g = 73,950 g.

Quadro 3: Substâncias para a preparação das gomas com base de mistura de PEG.

Insumos	Quantidades	Função	Dados do fornecedor
PEG 400	6,64 g	Veiculo	Fornecedor: Labsynth Validade:28/06/2023 Fabricação:28/06/2021 Lote: 245663

PEG 4000	18,65 g	Veiculo	Fornecedor: Labsynth Validade:11/02/2023 Fabricação:11/02/2021 Lote: 210215W011916
PEG 6000	48,15 g	Veiculo	Fornecedor: Labsynth Validade:07/08/2022 Fabricação:07/08/2020 Lote: 200823W006386
Aspartame	1,12 g	Edulcorante	Fornecedor: Levviale Validade:23/02/2024 Fabricação:24/02/2019 Lote: A1902090P
Ácido cítrico	0,75 g	Acidulante	Fornecedor: Gemini Validade:09/01/2025 Fabricação:11/01/2020 Lote: 40350
Flavorizante	0,75 g	Flavorizante	Fornecedor: Excipienta Validade:14/04/2022 Fabricação:14/04/2021 Lote: 1402104
Corante	q.s.p.	Corante	Fornecedor: Mago Validade: 30/11/2022 Fabricação: Não consta Lote: 0463/20
Cafeína	0,75 e 1,5 g.	Ativo	Fornecedor: Gemini Validade:30/04/2022 Fabricação:21/05/2018 Lote: CA201805053

Fonte: Adaptado de Ferreira, 2008.

3.3 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.3.1 Densidade

Foi utilizado o densímetro de pós (Powdermix), para a determinação da densidade, o teste foi realizado somente com as bases sem o fármaco. Esse teste é importante para determinar a quantidade de base que irá utilizar na formula com relação ao peso/volume.

3.3.2 pH

Para o teste de pH foi retirado da base 1 g para 10 ml de água, formando uma solução, utilizou-se pHmetro digital portátil GEHAKA Q400BT, série 007403, para a obtenção mais adequada do pH (entre 5 e 7) levando em conta ao tipo de formulação (por conter água) e o pH bucal (DE JESUS, 2020).

3.3.3 Características Organolépticas

Foi realizado uma observação para determinar cor, textura, sabor, aparência. Sem a utilização de terceiros.

3.3.4 Peso médio

O peso médio foi analisado após a retirada das gomas do molde, este procedimento foi realizado com o auxílio da balança de precisão da marca Gehaka modelo BG-400 com número de série 3070106001003 e do processador estatístico SP5000 da marca

Gehaka versão Firmware 1.00.004. Utilizou-se 10 gomas que foram pesadas uma a uma para a obtenção do peso médio, do desvio padrão (de acordo com o processador de capsulas duras), peso da goma mais leve e da mais pesada.

3.3.5 Análise de degradação

As gomas foram submetidas a temperatura abaixo de 0°C e entre 2°C e 8°C em um refrigerador Consul CRT12CBANA, série JM2353325, monitorado por um termo-higrômetro Incoterm 7665.02.0.00, durante 7 dias. As mesmas foram submetidas a temperatura que se manteve entre 50° e 60 °C até liquefazer-se numa estufa analógica Olidef CZ, série ES1A91J2517, com o termômetro da Incoterm modelo 7665.02.0.00 dentro da mesma para ter maior precisão da temperatura no interior da estufa.

3.3.6 Análise de custo/benefício

A análise de custo foi realizada pelo sistema operacional que a farmácia utiliza, Vitoria Soft®. O cálculo final foi o resultado de gasto para o preparo das gomas, sem a aplicação de percentual para a comercialização. O benefício foi realizado de acordo com os resultados dos testes. O calculo do custo foi realizado com o valor de 1 grama para a quantidade que foi utilizada.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As bases foram preparadas sem dificuldade. A base que continha gelatina farmacêutica e glicerina, precisou ficar mais tempo em aquecimento, foi realizado em banho maria. Ao acrescentar a gelatina pôde-se perceber algumas formações de grumos, porém eles se desfizeram após 45 minutos (tempo que ficou descansando em banho maria).

A base contendo a mistura de PEG foi feita diretamente na placa aquecedora, sem precisar de banho maria, ao colocar os pós, mesmo levigados no PEG 400, pode-se perceber que não houve uma boa homogeneização, ao coloca-los observou-se a formação grumos. Portanto, foi preciso desfazer esses grumos, mas mesmo assim não ficou uma mistura totalmente homogênea.

Pode-se observar que ao colocar o corante também não ocorreu boa homogeneização. Isso pode ter acontecido devido à alta temperatura, pois o recipiente estava em contato direto com a placa aquecedora.

A base de gelatina se comportou melhor no momento de acrescentar as substâncias para preparação da goma, não houve problemas com homogeneização, assim que foi colocado, rapidamente ocorreu a mistura entre eles e ficou uma base homogênea. Contudo isso não foi observado na base de PEG, teve maior dificuldade para que ficasse sem grumos. Ambas as bases secam muito rápido portanto à medida que foi colocando na forma já ocorria a secagem e a base ia endurecendo, portanto, foi preciso voltar ao aquecimento para que não endurecesse.

4.1 DENSIDADE

A densidade foi um parâmetro escolhido, pois as farmácias de manipulação utilizam programas que necessitam de informações para o cálculo de quantidade a ser utilizada para o preparo. Esse teste foi realizado no densímetro de pós, pois as bases

endurecem muito rápido, e por isso seria inviável colocar em um picnômetro ou até mesmo em uma proveta. Portanto, foram obtidos os seguintes resultados: densidade da base de gelatina foi de 1,29 g/ml e a densidade da base de PEG foi de 1,16 g/ml.

4.2 pH

O teste de pH foi realizado para ter complementação do testes físico-químicos. O pH da base com gelatina farmacêutica e glicerina apresentou o valor de 5,9 e a base com mistura de PEG teve o valor de 6,7. Esses valores eram esperados pois, a quantidade de acidulante utilizada na hora da manipulação das mesmas foi diferente, foi utilizado 1,65 gramas a mais de ácido cítrico na goma do quadro 2, porém essa substância pode ser dosada de acordo com o ativo utilizado e de acordo com o gosto do paciente, por ser uma formula manipulada especificamente para um determinado paciente.

4.3 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Foram analisados os seguintes parâmetros: cor, odor, sabor e textura das gomas. Ambas foram manipuladas com o mesmo flavorizante e mesmo corante, portanto, não apresentou diferença, elas ficaram vermelhas e brilhantes. O odor que as gomas apresentaram remeteu-se ao morango, por conta do flavorizante utilizado.

O sabor da goma a base de gelatina farmacêutica apresentou caráter doce. A goma de 100 mg de cafeína pode-se perceber um leve amargor superior que na de 50 mg, as gomas de 100 mg feitas com a mistura de PEG tiveram um aumento no sabor amargo significativo com relação as de 50 mg, contudo, ambas apresentaram uma intensificação no sabor amargo (avaliação feita pela autora do trabalho) decorrente do aumento da concentração de cafeína, deve-se levar em consideração que a cafeína é um ativo com sabor amargo (BRASIL 2010).

Pode ser que a cafeína seja a responsável pelo sabor amargo. Mesmo com o crescimento desse sabor em ambas as gomas, no paladar a goma com base de gelatina é mais tolerável, porém não se pode enfatizar isto pois não foi realizado estudo com pessoas para quantificar e qualificar esse aspecto, visto que cada indivíduo apresenta um paladar diferente.

A textura foi uma característica na qual pode-se observar maior diferença entre as gomas de diferentes bases. A goma com base de gelatina farmacêutica e glicerina obteve um aspecto de goma, que remete a algo elástico, macio que era o esperado. A goma feita com a mistura de PEG era para ter a mesma aparência da que foi feita com gelatina farmacêutica e glicerina, porém não ficou macia, se apresentou numa forma mais densa e resistente, entretanto, a mesma ficou como uma pastilha macia, não era o resultado esperado, porém não trouxe prejuízo ao restante dos testes, o que poderia mudar para melhorar a textura seria fazer em um molde que ela ficasse mais fina, só que nesse caso a quantidade em grama da goma seria menor.

4.4 PESO MÉDIO

As gomas foram feitas para conter 5 gramas cada. A tabela 1 mostra o resultado do peso médio.

Tabela 1: Peso médio das gomas com as diferentes bases e concentrações

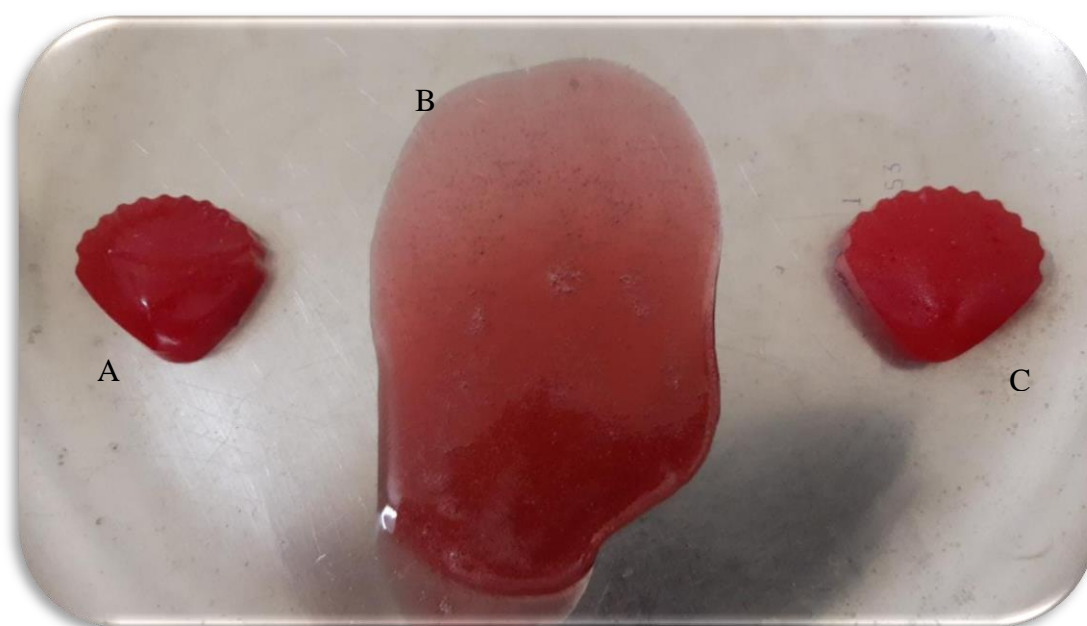
PARAMETROS ANALISADOS	GOMAS GELATINOSAS		GOMAS DE PEG	
	Concentrações de cafeína		Concentrações de cafeína	
	50 mg	100 mg	50 mg	100 mg
PESO TEÓRICO	5,000 g	5,000 g	5,000 g	5,000 g
PESO MÉDIO	5,153 g	5,111 g	5,005 g	5,182 g
DESVIO PADRÃO	0,1333 g	0,1784 g	0,1271 g	0,1769 g
GOMA MAIS LEVE	5,016 g	4,851 g	4,845 g	4,966 g
GOMA MAIS PESADA	5,419 g	5,370 g	5,223 g	5,451 g

Todos os resultados de peso médio foram aprovados, dado que no momento de verter a formulação para o molde, o mesmo estava em uma balança, portanto, à medida que se aproximava do peso determinado tarava a balança e passava para o próximo molde, esse procedimento de fazer uma a uma foi determinante para que diminuísse a variação no peso final podendo assim obter um resultado positivo.

4.5 ANÁLISE DE DESINTEGRAÇÃO

Com a análise desse parâmetro pode-se observar o comportamento desta forma farmacêutica em diferentes condições de temperatura.

Figura 1: Teste de temperatura da goma feita com base de gelatina farmacêutica com glicerina com 50 mg de cafeína.



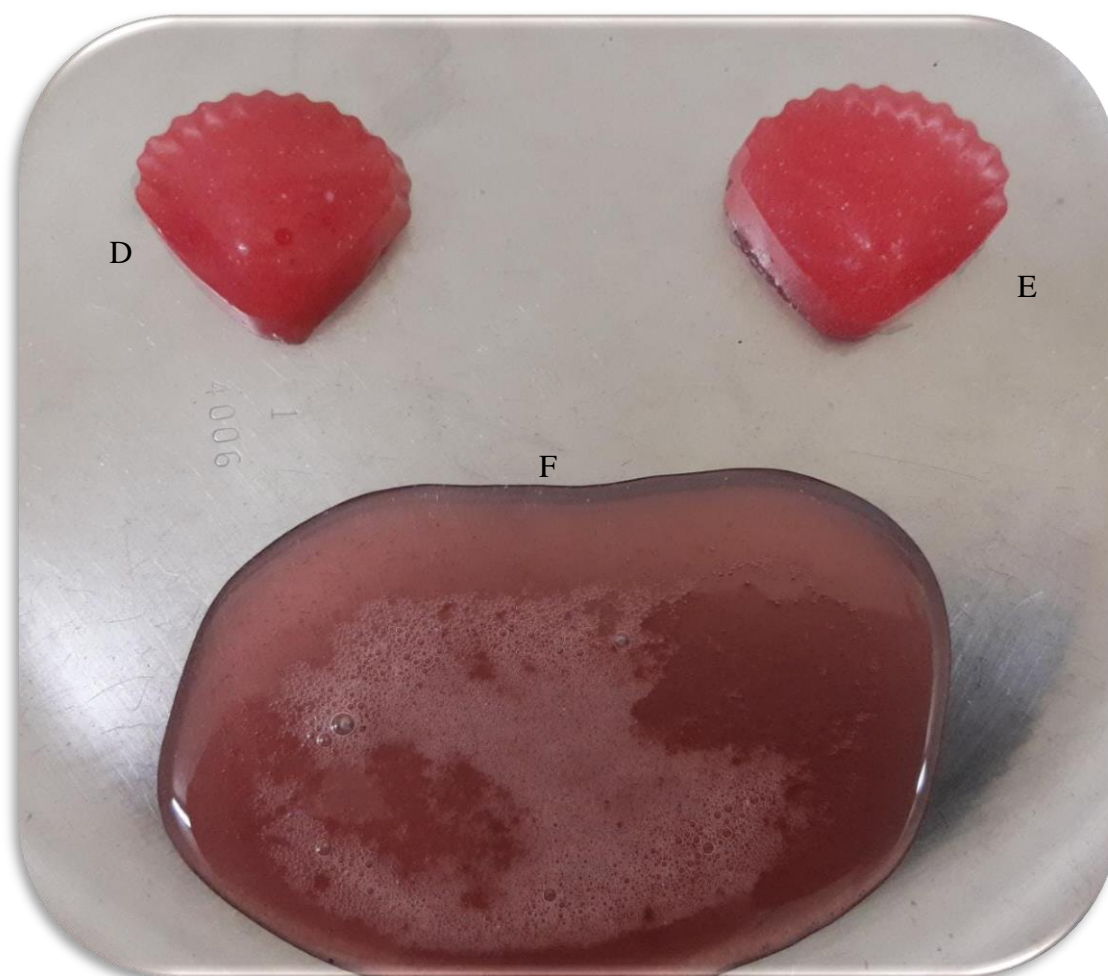
Fonte: Elaboração própria, 2021.

Na figura 1 a goma A ficou em temperatura entre 2 – 8°C, ela ficou numa consistência mais dura, porém não perdeu a elasticidade, que é uma característica das gomas, este resultado foi agradável, pois se esperava que ficasse rígida e não foi o que

aconteceu, mesmo estando baixa temperatura a mesma não perdeu a característica de goma. A goma B, foi levada a estufa e se liquefez numa temperatura de aproximadamente 60°C num tempo de 7 minutos, pode-se perceber algumas bolhas de ar na mesma, e em aproximadamente 5 minutos em temperatura ambiente retornava-se a consistência de goma, portanto, se levada ao molde ela volta a sua forma novamente, analisando esse parâmetro pode-se ter uma ideia do tipo de embalagem que deve ser dispensada, pois se for armazenada numa temperatura maior e acabar ocorrendo o derretimento e a mesma estiver em uma embalagem correta, ela pode voltar a sua forma original quando deixada em temperatura ambiente ou até mesmo numa temperatura de geladeira.

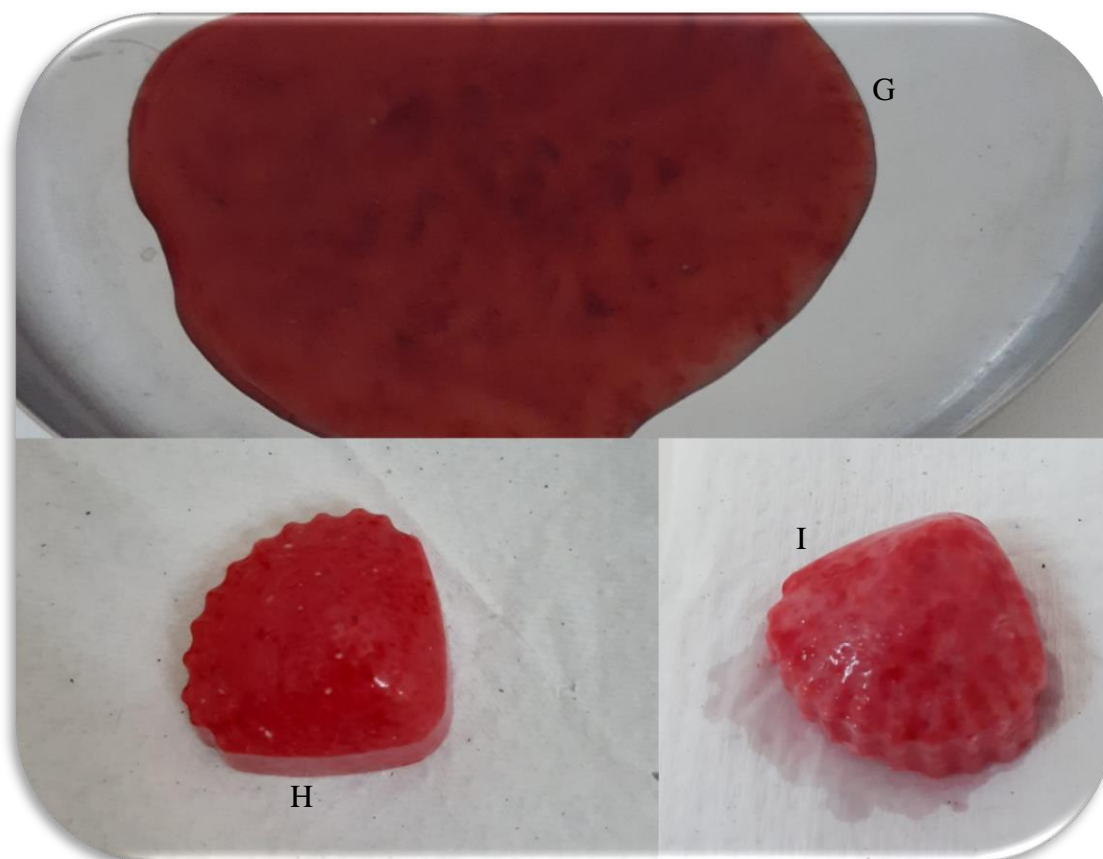
A goma C ficou em temperatura abaixo de 0°C e pode-se observar que a mesma ficou opaca, ela não apresentou brilho, revelando consistência mais rígida quando comparada a que foi mantida sob temperatura de refrigeração (2-8°C), ela perdeu a elasticidade porém, após ficar em temperatura ambiente a elasticidade voltou, só que com o tempo ela começou a mudar de estado físico, passando do sólido para o líquido, supõe-se que no congelador ela criou uma película e quando colocada em temperatura ambiente foi perdendo a mesma, mas mesmo com o passar dos minutos não estabilizou a mudança de estado, esse resultado não era o esperado, achava-se que ela iria ficar dura mas não teria interferência na aparência, por ela ser de gelatina.

Figura 2: Teste de temperatura da goma feita com base de gelatina farmacêutica com glicerina com 100 mg de cafeína.



Na figura 2 a goma D ficou em temperatura de geladeira, entre 2-8°C, goma E foi acondicionada em temperatura a baixo de 0°C e goma F que passou pelo processo em que ela se liquefez em aproximadamente 60 °C num período de 5 minutos. Sendo a massa como única diferença entre a goma da figura 1, observou-se algumas diferenças como, as gomas F e B o tempo de estufa caiu em 2 minutos, não notou muita diferença em estar ou não opaca entre a goma que esteve em geladeira e a que ficou no congelador (da figura 2). Não esperava essa diferença na cor, esperava sim diferenças nas características organoléptica como foi visto, porém na temperatura a diferença é consideravelmente pequena. A goma E após ficar em temperatura ambiente começou a mudar do estado sólido para o liquido. A goma apresentou todas as características da goma com 50 mg de cafeína, retirando o tempo de estufa e a característica referente a opacidade.

Figura 3: Teste de temperatura da goma feita com base de mistura de PEG com 50 mg de cafeína.

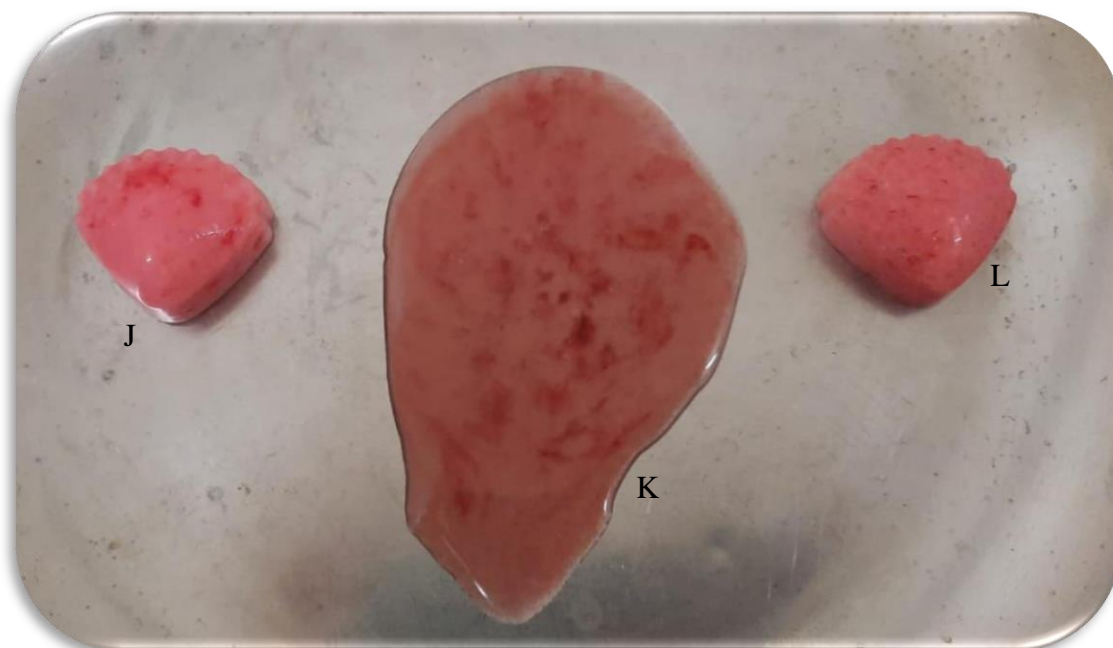


Fonte: Autoria própria, 2021.

Na figura 3 a goma G foi levada a estufa, a mesma se liquefez numa temperatura de aproximadamente 55°C em 20 minutos, pode-se perceber pontos mais escuros, correspondendo a vestígio do corante, como foi relatado anteriormente no processo de coloração dessa base o mesmo não se desfez totalmente, porém nesta base não há bolhas de ar como nas outras bases vistas nas figuras 1 e 2. A goma H foi acondicionada na geladeira, 2-8°C, ela não perdeu o brilho nem apresentou mudança após retirada do armazenamento, mas ela ficou mais resistente, visto que a base é de PEG e foi relatado antes que esta base não ficou com características de goma e sim de pastilhas, esse resultado era esperado. A goma I ficou armazenada no congelador

com temperatura interior a 0°C, como pode-se observar ao ficar em temperatura ambiente a goma começou a mudar do sólido para o líquido, observa-se também que ela perdeu a coloração, uma hipótese é que ela absorveu umidade do congelador e acabou mudando a cor, mesmo nessa textura ela ficou bem dura a ponto de ser difícil de parti-la.

Figura 4: Teste de temperatura da goma feita com base de mistura de PEG com 100 mg de cafeína.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Esta goma foi a última a ser realizada, visto que a anterior o corante não homogeneizou por completo na formulação, nesta foi colocada uma gota a menos de corante e mesmo assim pode-se observar na goma K se liquefez em aproximadamente 55°C em 18 minutos, e mesmo com menos corante não se misturou por completo, talvez a utilização de um corante sendo levigado no PEG 400 juntamente dos outros pós, se comporte melhor do que quando inserido diretamente nos PEG 4000 e 6000. A goma J foi armazenada na geladeira, 2-8°C, não houve muita diferença da anterior (com 50 mg de cafeína), a dureza é aparente, porém não tão quanto a que ficou no congelador, temperatura abaixo de 0°C, que é a goma da L, nesta goma pode-se perceber que não houve mudança da cor dela, visto que a diferença desta para a da figura 3 é a quantidade de corante e a concentração da cafeína. A goma que ficou com congelador também mudou de estado físico (sólido para líquido), e ficou mais dura que a da geladeira, com uma dificuldade na hora de parti-la.

Um parâmetro interessante observado foi que em ambas as bases houve uma queda de 2 minutos na liquefação das gomas que tinham 50 mg para as que tinham 100 mg de cafeína, portanto pode ser que a cafeína interfira nesse parâmetro mesmo sendo em pouca quantidade. A base que menos sofreu alteração foi a feita com gelatina farmacêutica e glicerina, isto com relação as gomas que ficaram em temperaturas baixas. Todas as gomas que ficaram apenas na geladeira não sofreram alteração.

4.5 ANÁLISE DE CUSTO/BENEFÍCIO

O valor bruto gasto pela manipulação da base da goma de gelatina farmacêutica e glicerina foi de R\$ 8,55 isto para 15 gomas, levando-se em conta que foi realizada duas vezes esse processo o total foi de R\$ 17,10. Na base de mistura de PEG o valor total já calculado com a duas vezes que realizou foi de R\$ 15,84. Visto nos testes que a goma com gelatina e glicerina obteve mais resultados positivos do que a outra versão, pode-se sugerir a utilização das gomas gelatinosas, pois a diferença do valor não é tão significativa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa pesquisa propôs-se a desenvolver gomas com cafeína em diferentes bases com o intuito de manter a estabilidade físico-química das mesmas. As gomas foram desenvolvidas a partir de dois tipos de bases, gelatinosa e outra com mistura de PEG que no decorrer do procedimento apresentou-se com características de pastilha, e também foi utilizado duas concentrações de cafeína, e como foi observado, supôs que este ativo possa ter influenciado no teste de desintegração. As análises obtiveram bons resultados (dentro dos parâmetros analisados, os resultados inesperados não são ruins, são necessários para uma escolha de base que garanta e tenha segurança de qualidade no produto final) e pode-se concluir que a base mais adequada foi a base com gelatina e glicerina pois, se comportou melhor desde o seu desenvolvimento até a finalização dos testes. A análise do custo/benefício ajudou a farmácia local na escolha da base para a preparação de futuras gomas para seus pacientes. Os objetivos foram alcançados, mesmo apresentando alguns resultados inesperados, dos quais são relevantes para futuros estudos e melhoria para a própria farmácia. Apenas esses testes realizados não podem garantir a estabilidade das gomas, análises como viscosidade, microbiológicas e texturométrica, são exemplos de testes, mas que não houve possibilidade de serem realizados. Portanto, deixa-se como sugestão a continuidade da pesquisa, para analisar os resultados inesperados e outros tipos de procedimentos que podem ser realizados.

REFERÊNCIAS

ALTIMARI, Leandro Ricardo et al. **Cafeína: ergogênico nutricional no esporte**. Revista Brasileira de Ciência e Movimento, v. 9, n. 3, p. 57-54, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 33, de 19 de abril de 2000**. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias e seus Anexos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, republicação de 08 de janeiro de 2001, Seção 1.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007**. Aprovar o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos.

DE JESUS, Josimário Ferreira; REIS, Isabella Mary Alves; COSTA, Sônia Carine Cova. 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.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. Guia prático da farmácia magistral. In: Guia prático da Farmácia Magistral. 2000. p. 172-195.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia prático da farmácia magistral**, 3º edição, v. 1. p. 53 – 264. 2008.

FERREIRA, Anderson de Oliveira; Brandão, Marcos Antônio Fernandes; Polonini, Hudson Caetano. **Guia Prático da Farmácia Magistral**, 5º ed, v. 1. p. 240 – 254. 2019.

GRAHAM, T.E., **Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance**. Sports Med. v. 31. n. 11. p. 785-807.2001.

GUIMARÃES, Lucas Costa; SILVA, Danielle Faria. **Utilização da cafeína como ergogênico nutricional no exercício físico**. Conexão ciência (Online), v. 8, n. 1, p. 59-74, 2013.

INFINITY PHARMA. **Cafeína**. 2018. Disponível em:
<<https://infinitypharma.com.br/wpcontent/uploads/2020/05/Cafe%C3%ADna%20.pdf>
> Acesso em: 18 de junho de 2021.

MEIRELLES, Lyghia Maria Araújo. **Estabilidade de medicamentos estado da arte**. Revista Eletrônica de Farmácia, v. 11, n. 4, p. 06-26, 2014.

SANTOS, Gory Jelithza Ferreira Leite dos. **Ensaio de dissolução das formas farmacêuticas: aplicações na investigação científica e na Indústria Farmacêutica**. 2012. Tese de Doutorado. [sn].

SILVA, Michel Santos. **Os efeitos da cafeína relacionados à atividade física: uma revisão**. Revista Digital, v. 9, n. 66, p. 1, 2003.

THOMPSON, J.E.; DAVIDOW, L.W.; **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Artmed Editora, 2016.