



**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA – FACENE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

CLAUDILENE DE FARIAS SILVA

**DELINEAMENTO DE BALAS DE GOMA FORTIFICADAS COM ÁCIDO
RETINÓICO (VITAMINA A), ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C),
COLECALCIFEROL (VITAMINA D) E TOCOFEROL (VITAMINA E)**

JOÃO PESSOA-PB

2021

CLAUDILENE DE FARIAS SILVA

**DELINEAMENTO DE BALAS DE GOMA FORTIFICADAS COM ÁCIDO
RETINÓICO (VITAMINA A), ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C),
COLECALCIFEROL (VITAMINA D) E TOCOFEROL (VITAMINA E)**

Monografia apresentada à Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança -
FACENE, como exigência para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Diego Igor Alves
Fernandes de Araújo

JOÃO PESSOA-PB

2021

S579d

Silva, Claudilene de Farias

Delineamento de balas de goma fortificadas com ácido retinóico (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), colecalciferol (vitamina D) e tocoferol (vitamina E) / Claudilene de Farias Silva. – João Pessoa, 2021.

38f.; il.

Orientador: Prof^o. Dr^o Diego Igor Alves F. de Araújo.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)
– Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Sistema Imunológico. 2. Saúde. 3. Bem-Estar. 4. Controle de Qualidade. I. Título.

CDU: 577.27:613.2

CLAUDILENE DE FARIAS SILVA

**DELINEAMENTO DE BALAS DE GOMA FORTIFICADAS COM ÁCIDO
RETINÓICO (VITAMINA A), ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C),
COLECALCIFEROL (VITAMINA D) E TOCOFEROL (VITAMINA E)**

Aprovado em: _____ / _____ / _____

Banca de Apresentação:

Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE
(Orientador)

Prof. Me. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE

Profa. Dra. Elisana Afonso de Moura Pires
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda minha família, por todo o esforço, sacrifício e amor que me permitiu chegar até aqui, especialmente a minha tia Alda Lúcia, minha avó Anatile, a meus pais Alcilene e Cláudio, minha irmã Claudiane, meu noivo Lucas e meu primo Alysson pela ajuda e dedicação durante toda a graduação.

Aos meus amigos, em especial a Amanda da Silva de Carvalho, Stêniel Lucas Alves Monteiro, e aos demais colegas da turma de Farmácia 2018.1.

Ao meu orientador Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo, pela dedicação, esforço e paciência.

E a todos que faz parte da Instituição pela contribuição do meu desenvolvimento pessoal, pelo acolhimento e por ajudar na minha formação profissional durante esses anos.

Obrigada.

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir e chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida que o mais importante é o DECIDIR.”

Cora Coralina

RESUMO

O mercado das balas de goma tende a ter um enorme crescimento no Brasil, visto que é um produto inovador com grande potencial de aceitação pelos consumidores. Sendo assim, insumos farmacêuticos que além de ser um doce, auxilia no fortalecimento do organismo, podendo aumentar a imunidade, precavendo a presença de doenças, combater o envelhecimento, entre outros. A presente pesquisa teve por objetivo desenvolver e avaliar a qualidade de balas de goma, sendo determinados o aspecto macroscópico, peso médio, o tempo de desintegração, doseamento da vitamina C e uniformidade de conteúdo, por meio dos parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Os resultados obtidos mostraram que das três formulações desenvolvidas (F1, F2 e F3), a F1 não apresentou agente gelificante suficiente não sendo utilizada para os demais testes e seguindo os ensaios com a F2 e a F3. Foi realizado o aspecto macroscópico apresentando uniformidade sem presença de precipitados. Para o teste de peso médio, nenhuma das amostras se mostraram fora do limite especificado. As formulações apresentaram resultados satisfatórios entre 90% e 110% para o teste de doseamento, além disso, todas as amostras desintegraram em tempo inferior a trinta minutos, com destaque a F2 que apresentou desintegração mais rápida. A uniformidade de dose de F2 e F3 apresentaram resultados satisfatórios com teores inseridos na faixa estabelecida e VA inferior a 15, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira. O presente trabalho comprovou que, entre as formulações analisadas, F2 e F3, apresentaram os melhores parâmetros, uma vez que atenderam a todos os requisitos para um produto com qualidade de uso.

Palavras-chaves: Sistema imunológico, Saúde, Bem-estar, Controle de qualidade.

ABSTRACT

The gummy candy market tends to have a huge growth in Brazil, as it is an innovative product with great potential for acceptance by consumers. Thus, pharmaceutical ingredients that, in addition to being a sweet, help to strengthen the body, increasing immunity, preventing the presence of diseases, fighting aging, among others. The present research aimed to develop and evaluate the quality of gummy candies, determining the macroscopic aspect, average weight, disintegration time, vitamin C dosage and content uniformity, using the parameters described in the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia. The results obtained showed that of the three formulations developed (F1, F2 and F3), F1 did not present enough gelling agent, not being used for the other tests and following the tests with F2 and F3. The macroscopic aspect was performed, showing uniformity without the presence of precipitates. For the mean weight test, none of the samples were outside the specified range. The formulations showed satisfactory results between 90% and 110% for the dosage test, in addition, all samples disintegrated in less than thirty minutes, with emphasis on F2 which showed faster disintegration. The dose uniformity of F2 and F3 showed satisfactory results with levels within the established range and VA below 15, as recommended by the Brazilian Pharmacopoeia. The present work proved that, among the analyzed formulations, F2 and F3, they presented the best parameters, since they met all the requirements for a product with quality of use.

Keywords: Immune system, Health, Welfare, Quality control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Balas de goma da Gummy Hair Vitamin [®]	13
Figura 2. Balas de goma da Vita Bear [®]	14
Figura 3. Estrutura química da vitamina A	15
Figura 4. Estrutura química da vitamina C.....	16
Figura 5. Estruturas químicas das vitaminas D2 e D3.....	17
Figura 6. Estrutura química da vitamina E.....	18
Figura 7: Balas de gomas desenvolvidas.....	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Vantagens e desvantagens das balas de goma.....	12
Quadro 2. Formulações das balas de goma	23
Quadro 3. Dimensões das balas produzidas	24
Quadro 4. Peso médio das balas goma	25
Quadro 5. Tempo de desintegração.....	26
Quadro 6. Doseamento de Ácido Ascórbico nas balas de goma.....	27
Quadro 7. Teste de uniformidade de conteúdo das balas obtidas com formulação F2.	29
Quadro 8: Teste de uniformidade de conteúdo das balas obtidas com formulação F3.	29

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%: Porcentagem.

±: Mais ou menos.

FFs – Fórmulas Farmacêuticas.

g – Grama.

M – Molar.

mg – Miligrama.

mL – Mililitro.

mm – Milímetro.

SI – Sistema Internacional de Unidades.

SV – Solução Volumétrica.

UC – Uniformidade de Conteúdo.

UV-VIS - Ultravioleta-visível.

VA – Valor de Aceitação.

VP – Variação de Peso.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
3.1 DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS ESPECIAIS	12
3.1.1 – Balas de gomas.....	12
3.2 CARÊNCIA VITAMÍNICA.....	14
3.2.1 – Vitamina A	15
3.2.2 – Vitamina C	15
3.2.3 – Vitamina D.....	16
3.2.4 – Vitamina E.....	17
3.3 CONTROLE DE QUALIDADE	18
3.3.1 Determinação de peso	18
3.3.2 Teste de desintegração	18
3.3.3 Doseamento.....	19
3.3.4 Uniformidade de conteúdo	19
4 MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 DESCRIÇÃO DO PROJETO	20
4.2 MATERIAL.....	20
4.2.1 Matérias-primas.....	20
4.2.2 Equipamentos e vidrarias	20
4.3 MÉTODOS	21
4.3.1 Desenvolvimento das Balas de Goma.....	21
4.3.2 Controle de qualidade físico-químico	21
4.3.2.1 Aspecto macroscópico.....	21
4.3.2.2 Determinação de peso médio.....	21
4.3.2.3 Desintegração	22
4.3.3 Doseamento.....	22
4.3.3.1 Vitamina C.....	22

4.3.4 Uniformidade de conteúdo	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
5.1 DESENVOLVIMENTO DAS BALAS DE GOMA	23
5.2 ASPECTO MACROSCÓPICO	24
5.3 PESO MÉDIO.....	25
5.5 DOSEAMENTO	27
5.6 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	28
6 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

As balas de gelatina ou gomas de gelatina são confeitos muito populares na Europa e Estados Unidos, disponíveis em vários formatos, cores e sabores, inclusive na sua forma tradicional de ursinhos, com textura elástica, aspecto transparente e brilhante. No Brasil, entretanto, as balas geleificadas são preferencialmente fabricadas com amidos e os produtos à base de gelatina ainda representam uma pequena parcela das vendas de balas e confeitos, com potencial de crescimento (GARCIA; PENTEADO, 2005).

O aumento da demanda e a procura por novos produtos têm feito as empresas realizarem investimentos em ampliação de fábricas, compra de equipamentos e modernização das plantas industriais (LAZZAROTTO *et al.*, 2008).

A aparência da categoria funcional de gomas de gelatina fortificantes é uma tendência global, abrangendo produtos contendo vitaminas e minerais, ou outros nutrientes com propriedades relacionadas à saúde. De modo que possam aumentar a imunidade, prevenir a manifestação de doenças, combater o envelhecimento, entre outros. De acordo com alguns médicos, o organismo de algumas pessoas tem dificuldades de absorver nutrientes essenciais para manter o sistema imunológico funcionando bem (ROCHA; LOPES; BERNAL, 2020).

Quando há carência alimentar ou má absorção de algum nutriente importante para a eficiência imunológica, como zinco, vitamina C, vitamina A, ferro, entre outras, a suplementação pode trazer benefícios (NAVARRO, 2011).

Os suplementos vitamínicos representam um suporte extremamente importante para o organismo. Seu uso é a maneira mais simples de atender às necessidades vitais. O sistema imunológico fornece a capacidade do corpo de se defender contra invasores (vírus, bactérias e fungos). As vitaminas tem a função de regular o metabolismo e várias funções orgânicas. Na verdade, elas também são essenciais no mecanismo de energia das gorduras, carboidratos e proteínas (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020).

A proposta principal foi desenvolver um suplemento vitamínico mastigável com uma forma mais fácil de deglutição para os consumidores. Dessa forma, devido a carência do mercado em produtos desta natureza, o desenvolvimento de bala de goma enriquecida com vitaminas pode agregar valor ao produto, sendo uma opção mais saudável para os consumidores, por unir a funcionalidade das vitaminas a fim de promover melhoria do sabor e de outras características sensoriais trazendo, assim, benefícios associados a uma alimentação mais saudável.

As balas de goma são balas gelatinosas compostas de gelatina, adoçantes, aromatizantes e corantes. Também podem ser utilizadas como suplementos vitamínicos atendendo as indústrias (LELE *et al.*, 2018). É importante para crianças, adolescentes e idosos, sendo assim uma forma atrativa e de modo rápido e fácil de deglutir, melhorando o sistema imunológico a funcionar de uma forma correta. Cada vitamina tem a sua devida importância e evita diversos problemas para a saúde. Diante do contexto atual o presente estudo tem como objetivo aumentar a satisfação dos consumidores melhorando a qualidade de vida detectando a carência vitamínica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver e caracterizar uma formulação de balas de goma fortificadas com vitaminas A, C, D e E.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver pré-formulações para obtenção das balas de goma.
- Realizar controle de qualidade das balas de gomas: peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo.
- Realizar a quantificação do ácido ascórbico presente na formulação por metodologia farmacopeica brasileira.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS ESPECIAIS

Atualmente, vem surgindo no mercado as formas de medicamentos orais específicos para o público em geral. Nesse caso, são inseridas gomas que podem ser produzidas industrialmente ou em farmácias de manipulação (ZATTI, 2013).

Eles contêm um ou mais fármacos que são liberados durante a mastigação. O objetivo dessa forma de medicamento é promover a adesão do paciente ao tratamento, suprimindo as carências detectadas e aumentando assim a satisfação dos clientes. Essas preparações podem conter gelatina, colágeno hidrolisado e xilitol (um adoçante que mascara o sabor desagradável de certos medicamentos que também é adequado para diabéticos).

3.1.1 Balas de gomas

A história do surgimento de doces é incerta, mas há indícios de que a Europa começou a comer doces após a Idade Média. Naquela época, apenas nobres podiam saborear "delícias" porque o açúcar (o principal ingrediente dos doces) ainda não tinha sido amplamente comercializado. A bala de goma contém gelatina em seus ingredientes. Por sua vez, é feito de materiais com colágeno, como cartilagem, tendões, ossos e resíduos de couro, portanto é um produto de origem animal. Também são compostos de açúcar fundido, que pode ou não ser adicionado a outros ingredientes para apresentar a consistência diferente entre dura e semidura, podendo ser recheada e recoberta conforme os regulamentos, e classificada de acordo com a textura em duros, mastigáveis, gomas de mascar e balas de gelatina (ABICAB, 2012).

Quadro 1. Vantagens e desvantagens das balas de goma.

Vantagens	Desvantagens
Auxilia o sistema imunológico	Alta umidade
Rica em proteínas	Risco de proliferação de microrganismos
Não contém carboidratos, colesterol e glúten	Ocorrência de distúrbios estomacais

Fonte: BRASIL, 2005; SHAW *et al.*, 2017.

O objetivo é fazer essa goma como suplemento vitamínico que é benéfica as pessoas auxiliando o sistema imunológico e a saúde (BRASIL, 2005). O agente gelificante pode promover a textura do doce, conseguindo também ser goma arábica, ágar, gelatina, pectina e amido especial. Garcia e Penteadó (2005) relataram que os fatores decisivos para aceitação preferênci do consumidor em relação as balas de gelatina são sua textura, boa transparência ou ausência de turbidez e cores brilhantes. Portanto, produtos com atributos sensoriais devem ser desenvolvidos para atrair consumidores ao sucesso de mercado.

A gelatina é rica em proteínas, não contém gordura, tem uma variedade de propriedades técnicas e pode transportar uma gama de nutrientes, como vitaminas e suplementos dietéticos. Devido ao seu baixo conteúdo calórico (360 calorias por 100 gramas), a gelatina também é considerada um ingrediente em produtos de "rótulo limpo" porque seus ingredientes contêm 85% de proteína, não são alergênicos e não contém carboidratos, colesterol e glúten (SHAW *et al.*, 2017).

Algumas das balas que estão presentes no mercado podem ser citadas:

Figura 1. Balas de goma da Gummy Hair Vitamin®



Fonte: Google imagens.

Figura 2. Balas de goma da Vita Bear®



Fonte: Google imagens.

3.2 CARÊNCIA VITAMÍNICA

A avitaminose é a ausência de vitaminas no corpo, que geralmente é ocasionada por falhas de absorção no organismo ou pela carência de ingestão vitamínica de alimentos ou suplementação. As vitaminas são indispensáveis para regular o funcionamento do corpo humano e estão presentes nos mais diversos alimentos, mas em especial nas frutas e legumes (SANTOS, 2021).

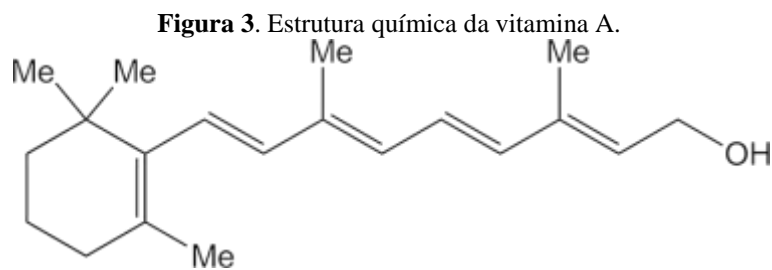
Os sinais de falta de vitaminas no organismo são diversos porque existe uma relação de dependência do nutriente que está ausente, como também da intensidade da ausência vitamínica. Entre os diversos sinais e sintomas mais comuns de avitaminose podem ser: pele áspera e seca, áspera com descamação, retardo do crescimento em crianças, dificuldades no desenvolvimento cognitivo e motor em crianças, sono diurno, cansaço, entre outros (SILVA *et al.*, 2008).

Consideradas essenciais por inúmeras razões, as vitaminas são incutidas de desempenhar funções com relação ao nosso sistema nervoso, circulatório e imune, além de ajudar na absorção de vários outros nutrientes, no bom gerenciamento de células e tecidos, na produção de hormônios, enzimas e colesterol, tem ação antioxidante e cicatrizante, age no bom funcionamento da visão e na qualidade da pele, dos ossos e dos dentes (SILVA; MURA, 2010).

3.2.1 Vitamina A

A Vitamina A ou Retinol é um micronutriente pertencente ao grupo das vitaminas lipossolúveis, podendo ser encontrada no tecido animal sob a forma de retinóides ou como pró-vitamina em tecidos vegetais, sob a forma de carotenoide. No organismo humano a vitamina A pode ser encontrada de três formas, o retinol, retinal e o Ácido retinoico, sendo o último o principal e mais abundante metabólito intracelular em mamíferos (FILHO, 2009).

Esta vitamina age de várias maneiras no organismo, contribui para a boa visão, pois protege a córnea e também para a correta proliferação e diferenciação celular. Ela também contribui para o crescimento, é importante para a pele, evita infecções e tem ação antioxidante (KURIHAYASHI *et al.*, 2015).

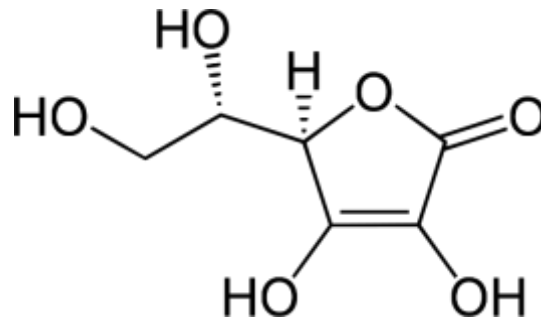


Fonte: KALIL *et al.*, 2017.

3.2.2 Vitamina C

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel que atua como antioxidante, ajudando a proteger as células dos danos causados pelos radicais livres. Os radicais livres são compostos químicos que se formam no corpo durante a conversão dos alimentos em energia, ou com origem no fumo de tabaco, poluição do ar e radiação ultravioleta do sol. O corpo necessita de vitamina C para produzir colágeno, uma proteína fundamental na reparação dos tecidos do corpo. Este nutriente melhora a absorção de ferro a partir de fontes alimentares de origem vegetal e ajuda o sistema imunitário a proteger o corpo de doenças. Está presente nas células imunitárias em elevadas concentrações e é consumida rapidamente durante infecções. Ela possui um papel antioxidante, reparação de tecidos, garante a formação das fibras de colágeno, entre outros (SHAW *et al.*, 2017; JOVIC *et al.*, 2020).

Figura 4. Estrutura química da vitamina C.



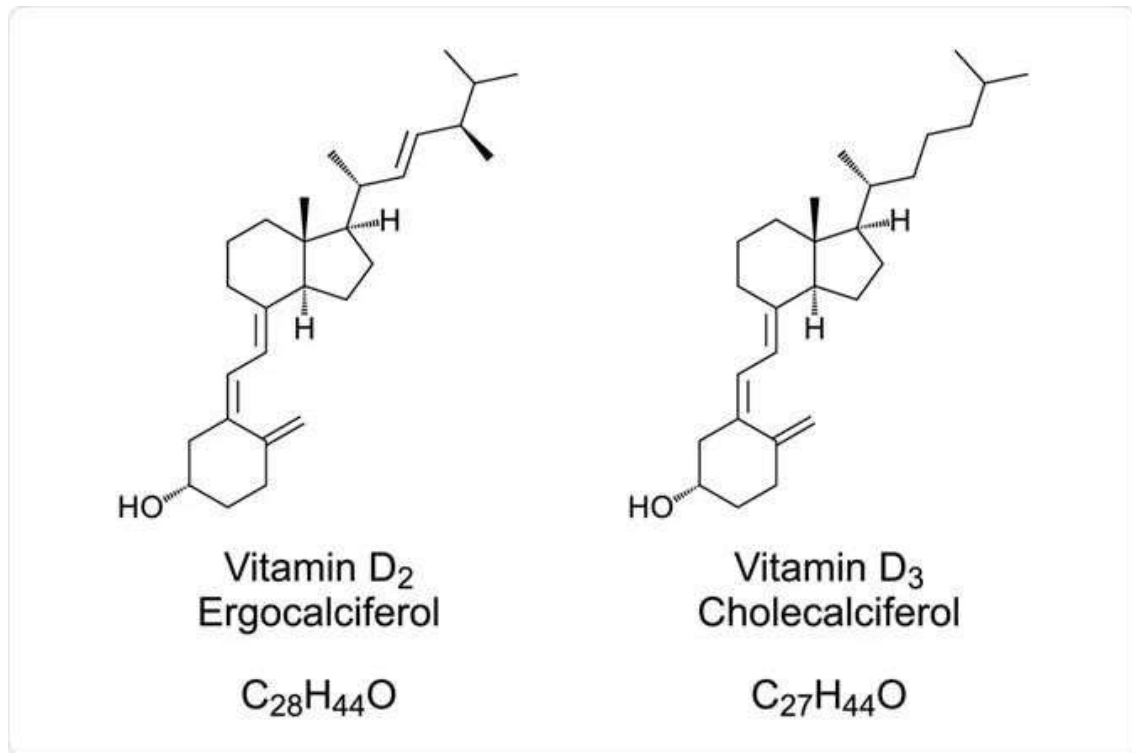
Fonte: JOVIC *et al.*, 2020.

3.2.3 Vitamina D

A vitamina D é um hormônio que regula a quantidade de cálcio e fósforo em nosso organismo, aumentando a absorção desses sais minerais no intestino. É responsável pela saúde de nossos ossos, e tem um papel importante na força muscular. É produzido endogenamente no tecido da pele após a exposição ao sol e também pode ser obtido pela ingestão de alimentos específicos ou por suplementação (TEIXEIRA; COSTA, 2012).

Alguns estudos recentes mostraram que a prevalência da deficiência de vitamina D em todo o mundo afeta todas as faixas etárias e é acompanhada por alguns problemas de saúde. Esses problemas além do âmbito do metabolismo ósseo, tem também o risco de uma variedade de doenças. Por exemplo, diabetes, doenças cardiovasculares, certos tipos de câncer, deficiência cognitiva, depressão, complicações na gravidez, doenças autoimunes e alergias. A vitamina D apresenta-se na forma de vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalciferol) (COULSTON; BOUSHEY; FERRUZZI, 2013).

Figura 5. Estruturas químicas das vitaminas D2 e D3.



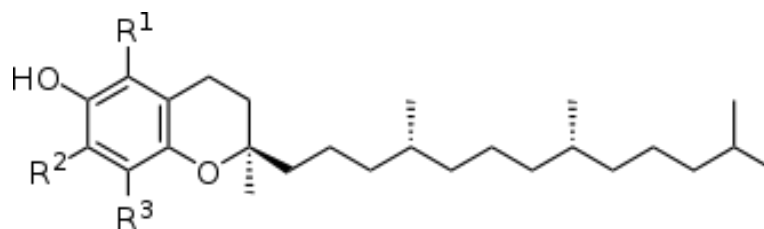
Fonte: JORGE *et al.*, 2018.

3.2.4 Vitamina E

A vitamina E tem como função principal e mais conhecida a ação antioxidante, sendo o α -tocoferol o mais potente nesse quesito. Ela é importante no retardo do envelhecimento e até mesmo na prevenção de doenças sérias, como câncer, problemas cardiovasculares, diabetes, catarata e Parkinson (SANTOS, 2021).

Relatórios de pesquisas epidemiológicas mostram que a alta ingestão de vitamina E está relacionada à redução do risco de doenças cardiovasculares, enquanto a ingestão de antioxidantes em outras dietas (como vitamina C e β -caroteno) não está relacionada. A vitamina E pode atuar como um antioxidante para prevenir a cisão da cadeia e prevenir a difusão das reações dos radicais livres (PENTEADO, 2003).

A deficiência grave de vitamina E pode causar anormalidades neuromusculares, que são caracterizadas por ataxia espinocerebelar e miopatia. A neuropatia periférica pode ser causada pelo dano dos radicais livres aos nervos e pela morte dos neurônios sensoriais. Da mesma forma, a anemia por deficiência de vitamina E pode ocorrer devido aos danos dos radicais livres, especialmente em bebês prematuros. A redução na expectativa de vida dos eritrócitos e o aumento da sensibilidade à hemólise induzida por peróxido não são evidentes apenas em pessoas com deficiência grave de colesterol, mas também na deficiência marginal de vitamina E em indivíduos com hipercolesterolemia (CASTRO, 2020).

Figura 6. Estrutura química da vitamina E.

Fonte: BRIGELIUS-FLOHÉ; TRABER, 2014.

3.3 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade é uma série de operações essenciais. A qualidade dos medicamentos é projetada para verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e produtos acabados. Com isso, permite controlar e monitorar a qualidade dos medicamentos em todas as etapas de produção. Em outras palavras, a qualidade do produto é estabelecida durante o processo de produção, não apenas no teste do produto final (CRUZ, 2017).

Portanto, é necessário realizar de forma eficaz o controle de qualidade por meio de avaliações qualitativas e quantitativas para garantir a qualidade da produção em todas as etapas, desde a aquisição da matéria-prima até o produto final, de forma a obter produtos com qualidade, eficácia e segurança (SILVA *et al.*, 2018).

3.3.1 Determinação de peso

A verificação do peso médio é um teste relacionado à concentração do princípio ativo que tem efeito direto no peso. Portanto, uma dosagem mais baixa não produzirá o efeito terapêutico desejado. Doses mais altas de medicamentos podem causar eventos adversos (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

3.3.2 Teste de desintegração

O teste de desintegração permite a verificação da desintegração de formas sólidas dentro do tempo especificado na monografia da farmacopeia quando submetidos à ação do desintegrador sob condições experimentais descritas. Caso eles não se desintegram no tempo

preconizado, podem ocorrer problemas na absorção e biodisponibilidade (LACERDA, 2018; DIAS, 2018).

3.3.3 Doseamento

O doseamento é um teste que visa quantificar o teor de substâncias ativas nos medicamentos. O método utilizado na medição podendo ser clássico (baseado na reação Química) e instrumentação (baseada no uso de instrumentos apropriados) (NASCIMENTO; FLORIANO; OLIVEIRA, 2016).

3.3.4 Uniformidade de conteúdo

Este ensaio é realizado com o objetivo de analisar se unidades de um medicamento do mesmo lote possuem a quantidade de fármaco próximo da declarada, analisando assim se há uniformidade nas concentrações dos fármacos analisados, desta forma assegurando que será feita a administração de doses corretas (BRASIL, 2019a).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESCRIÇÃO DO PROJETO

O presente trabalho aborda uma pesquisa experimental quali-quantitativa do tipo descritiva que se realizará no Laboratório Multidisciplinar VIII das Faculdades Nova Esperança. Para esse fim, foram utilizados métodos gerais farmacopeicos e complementares disponíveis na literatura aplicados às FFs, relevantes para a garantia da qualidade, segurança e eficácia do medicamento acabado.

4.2 MATERIAL

4.2.1 Matérias-primas

- Aromatizantes;
- Corantes;
- Desintegrador - (ETHIK[®], modelo 301D);
- Dissolutor - (ETHIK[®], modelo 301D);
- Gelatina em pó - Lote: S4238-92 (Êxodo Científica);
- Sacarose - Lote: 0356376 (Synth);
- Vitamina A - Lote: 20K03-B025-069583 (Organic);
- Vitamina C - Lote: 9871 (Levviale);
- Vitamina D - Lote: 20H10-B001-066095 (Organic);
- Vitamina E; Lote: 19E02-B007-048515 (Infinity).

4.2.2 Equipamentos e vidrarias

- Balança analítica (Bel[®], modelo M214AIH);
- Balão de volumétrico 100 ml;
- Banho de Ultrassom;
- Bastão de vidro;
- Becker 100 ml;
- Espectrofotômetro Ultravioleta-Visível (UV-Vis) (PHOX UV12, modelo UV12(1901020));
- Gral;

- Misturador em V;
- Pistilo;
- Proveta graduada 100 ml;
- Vidro de relógio.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Desenvolvimento das Balas de Goma

A formulação inicial utilizada para a elaboração das balas de goma teve como referência para as sugestões de bases, os estudos de Garcia e Penteado (2005) e Lazarotto *et al.* (2008).

Os componentes foram pesados em balança analítica, posteriormente a gelatina foi adicionada à água quente (60°C), sob agitação, dissolvendo-a completamente. A mistura foi deixada em repouso em banho-maria (40°C) por 10 minutos. Em seguida, foi retirada a espuma da superfície antes do seu uso.

A gelatina, previamente dissolvida, foi adicionada sob mistura para homogeneização. A solução de vitaminas foi preparada em água fria. Em seguida, foi acrescentada a solução de ácido cítrico e o aroma à calda. Após resfriamento, adicionaram-se as vitaminas.

O material ficou em repouso por 15 minutos em banho-maria. Por fim, foram distribuídos aos moldes frios. O material ficou em repouso por 24 horas à temperatura ambiente e em seguida, foi retirado dos moldes limpo.

4.3.2 Controle de qualidade físico-químico

4.3.2.1 Aspecto macroscópico

Para avaliação do aspecto macroscópico, foram examinadas 20 balas de goma, quanto à: coloração, presença de partículas ou material estranho à formulação, forma geométrica e qualquer outra alteração aparente. Como também, quanto ao seu tamanho (espessura e diâmetro), que foi determinado com o auxílio de um paquímetro (Western/1945[®]) (DUARTE, 2013; SOUZA *et al.*, 2019).

4.3.2.2 Determinação de peso médio

Foram pesadas, individualmente, 20 balas de goma em balança de sensibilidade adequada. Foi tolerado o máximo de duas unidades fora da faixa de especificação, porém,

nenhuma unidade poderia estar acima ou abaixo das porcentagens indicadas $\pm 5 \%$ (BRASIL, 2019a).

4.3.2.3 Desintegração

Para este ensaio foram utilizadas seis balas de goma. Uma bala de goma foi posicionada em cada cânula do desintegrador, utilizando água como meio de desintegração mantida à $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Sobre cada cânula, foi colocado um disco, logo após, foi observado o tempo de desintegração de cada amostra. Visto que, o tempo de desintegração total deve ser igual ou inferior a trinta minutos (BRASIL, 2019a).

4.3.3 Doseamento

4.3.3.1 Vitamina C

O doseamento de ácido ascórbico foi realizado de acordo com a metodologia proposta pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019b). Uma alíquota equivalente ao peso médio de 8,4426 de uma unidade de bala de goma que foi dissolvida, sob agitação mecânica, em uma mistura de 100 mL de água e 25 mL de ácido sulfúrico. Foram adicionados 3 mL de amido SI e titulou-se imediatamente com iodo 0,05 M SV. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivaleu a 8,806mg de ácido ascórbico.

4.3.4 Uniformidade de conteúdo

Foram pesados, precisamente, 10 unidades individualmente. Após a determinação do doseamento e do peso individual de cada unidade, estimou-se quanto havia de componente ativo em cada unidade e seus resultados foram expressos em porcentagens da quantidade declarada utilizando as metodologias descritas para variação de peso (VP) e uniformidade de conteúdo (UC), em seguida, foi calculado o valor de aceitação (VA) estabelecido (BRASIL,2019a).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DESENVOLVIMENTO DAS BALAS DE GOMA

No presente trabalho, as balas foram produzidas de acordo com a formulação descrita abaixo, utilizando a gelatina como agente gelificante, o açúcar como edulcorante e as vitaminas como princípios ativos, resultando em 3 formulações (F1, F2 e F3).

Quadro 2. Formulações das balas de goma.

Componente	F1	F2	F3	Função farmacotécnica
Gelatina	5 %	9,04%	15%	Agente Gelificante
Sacarose	36,15%	36,15%	36,15%	Edulcorante
Água	59,22%	54,22%	48,25%	Solvente
Vitamina A	0,0065%	0,0065%	0,0065%	Princípio Ativo
Vitamina C	0,488%	0,488%	0,488%	Princípio Ativo
Vitamina D	0,00005%	0,00005%	0,00005%	Princípio Ativo
Vitamina E	0,108%	0,108%	0,108%	Princípio Ativo
Corante	q. s.	q. s.	q.s.	Corante
Essência	q. s.	q. s.	q.s.	Flavorizante

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao avaliar o processo de produção de balas de goma, Fontoura *et al.*, (2013), verificaram resultados semelhantes na produção de balas de goma em que a água ao ser aquecida, favorece o processo de dispersão e solubilização do açúcar e gelatina, evitando a formação de grumos. Após o resfriamento, as balas foram retiradas de seus moldes para embalagem final.

Durante a execução das formulações, foi possível observar que a formulação F1, após preparo, não apresentava agente gelificante suficiente para resistir ao desmolde, fragmentando-se facilmente e inviabilizando a sua produção. De acordo com Leiner (2013), os teores de agente gelificante presente nas sobremesas de gelatina preparadas de mesclas em pó ou os produtos prontos para o consumo, giram em torno de 1,5 a 3%. Não sendo suficientes para a proposta do presente estudo. Dessa forma, a F1 foi descartada do processo de avaliação. As demais formulações (F2 e F3) permitiram o desmolde adequado.

Ainda de acordo com o autor, as balas gelificadas aplicam em média de 6 a 10% de gelatina de 180 a 260 Bloom (força de gel da gelatina expressa em gramas. As balas de goma é um agente gelificante que necessita de um tempo para a formar o gel, sendo considerada um

produto de lento *setting*, já que a sua máxima força de gel é atingida somente depois de 15 horas. E quanto mais alta for a dose de gelatina, mais duro será o produto (LEINER, 2013).

5.2 ASPECTO MACROSCÓPICO

Quadro 3. Dimensões das balas produzidas.

F2		F3	
AMOSTRA	DIMENSÕES (C x L x A) (mm)	AMOSTRA	DIMENSÕES (C x L x A) (mm)
1	2,5 x 2,2 x 1,5	1	2,5 x 2,3 x 1,4
2	2,4 x 2,2 x 1,5	2	2,5 x 2,5 x 1,6
3	2,5 x 2,1 x 1,4	3	2,5 x 2,5 x 1,3
4	2,4 x 2,4 x 1,6	4	2,5 x 2,5 x 1,4
5	2,6 x 2,3 x 1,3	5	2,5 x 2,4 x 1,5
6	2,5 x 2,2 x 1,5	6	2,4 x 2,3 x 1,5
7	2,4 x 2,2 x 1,5	7	2,5 x 2,5 x 1,4
8	2,6 x 2,4 x 1,3	8	2,5 x 2,5 x 1,5
9	2,4 x 2,3 x 1,4	9	2,5 x 2,5 x 1,5
10	2,5 x 2,2 x 1,4	10	2,5 x 2,3 x 1,5
11	2,5 x 2,1 x 1,4	11	2,5 x 2,3 x 1,5
12	2,4 x 2,4 x 1,6	12	2,4 x 2,5 x 1,6
13	2,6 x 2,3 x 1,3	13	2,4 x 2,4 x 1,5
14	2,5 x 2,3 x 1,4	14	2,5 x 2,5 x 1,4
15	2,4 x 2,1 x 1,5	15	2,5 x 2,4 x 1,5
16	2,5 x 2,3 x 1,5	16	2,4 x 2,3 x 1,5
17	2,5 x 2,4 x 1,4	17	2,5 x 2,5 x 1,5
18	2,4 x 2,6 x 1,5	18	2,4 x 2,6 x 1,5
19	2,5 x 2,4 x 1,5	19	2,5 x 2,4 x 1,5
20	2,5 x 2,3 x 1,4	20	2,5 x 2,4 x 1,4

Legenda: C: Comprimento; L: Largura; A: Altura; mm:

Milímetro. Fonte: Dados da pesquisa.

Este ensaio não apresenta especificação nos compêndios oficiais, sendo considerado informativo, visto que depende diretamente do molde e composições individuais de cada formulação proposta.

Foram avaliados os aspectos macroscópicos de 20 balas de goma de cada composição (F2 e F3), sendo todos eles com forma, odor, uniformidade de coloração, comprimento, altura e largura dentro dos parâmetros de normalidade. Não foram observadas fragmentações ou precipitados os produtos obtidos, como observado na figura 7.

Figura 7: Balas de gomas desenvolvidas.



Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 PESO MÉDIO

Para o ensaio de peso médio, foi utilizada uma balança analítica (Bel, modelo M214AIH[®]), onde foram pesados individualmente 20 unidades de F2 e F3. Os resultados (Tabela 1), demonstraram que todas as amostras se encontram dentro do limite especificado pela Farmacopeia Brasileira 6^a edição, no qual, se permitem até 2 unidades fora da faixa de variação ($\pm 5\%$).

Quadro 4. Peso médio das balas goma.

F2		F3	
AMOSTRA	PESO (g)	AMOSTRA	PESO (g)
1	8,3131	1	8,2998
2	8,4732	2	8,3327
3	8,1513	3	8,3123
4	8,6525	4	8,5567
5	8,6457	5	8,6564
6	8,3195	6	8,1042
7	8,2068	7	8,2812
8	8,1292	8	8,8002
9	8,5550	9	8,5067
10	8,6842	10	8,6149
11	8,6883	11	8,7983
12	8,5933	12	8,8751
13	8,8432	13	8,3881
14	8,2459	14	8,8734
15	8,3617	15	8,6753

16	8,5018	16	8,1957
17	8,2356	17	8,2099
18	8,3267	18	8,5345
19	8,7273	19	8,2876
20	8,6883	20	8,4441

Peso médio (g)	8,4426	Peso médio (g)	8,4874
Limite de variação Inferior (g)	8,0204	Limite de Variação Inferior (g)	8,0630
Limite de Variação Superior (g)	8,8647	Limite de Variação Superior (g)	8,9117

Legenda: g: gramas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados obtidos representam resultados satisfatórios no ensaio em questão, não apresentando nenhuma unidade de bala fora da faixa de variação determinada pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a).

Os resultados apresentados nos ensaios de determinação de peso podem demonstrar se a tecnologia aplicada no processo de pesagem e mistura estão sendo adequados, pois indicam homogeneidade na mistura e boa fluidez durante todo o processo, pois, o peso das formas farmacêuticas são proporcionais à quantidade de fármaco que o medicamento possui (CRUZ, 2017; SANCHES; PEREIRA, 2017).

5.4 DESINTEGRAÇÃO

No ensaio de desintegração foram utilizadas 6 balas de goma, as quais foram submetidas a um desintegrador Ethik[®] (modelo 301D), utilizando de banho maria a 37 °C e água destilada como meio, observando-se o tempo de desintegração. De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, formas sólidas não revestidas devem dissolver em até 30 minutos (BRASIL, 2019a). O experimento foi realizado em triplicata para avaliar a reprodutibilidade dos tempos aferidos.

Quadro 5. Tempo de desintegração.

Tempo de desintegração (min)	F2	Rep 1	4 minutos e 20 segundos
		Rep 2	4 minutos e 27 segundos
		Rep 3	4 minutos e 34 segundos
	F3	Rep 1	17 minutos e 02 segundos
		Rep 2	16 minutos e 44 segundos
		Rep 3	16 minutos e 21 segundos

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao analisar os resultados acima pode-se constatar que as balas foram desintegradas dentro do tempo preconizado pelo compêndio oficial, em tempo inferior a 30 minutos. Ainda, é possível afirmar que o maior teor de agente gelificante na composição F3 promoveu aumento significativo na rigidez do produto obtido (LEINER, 2013).

O ensaio de desintegração configura-se em uma etapa determinante no processo de absorção sendo um teste simples no conceito e na prática se tornando muito útil na pré-formulação, otimização e no controle de qualidade, levando em conta que a biodisponibilidade só ocorre depois do processo de desintegração da forma farmacêutica sólida no meio (FARIAS; PELEGRINE, 2016).

5.5 DOSEAMENTO

Os resultados, obtidos através do método de titulação por oxirredução descrito na monografia do referido ativo, estão apresentados na Tabela 6.

Neste ensaio foram avaliados, em triplicata, os teores das amostras das balas de goma, levando em consideração as especificações estabelecidas pelo compêndio oficial (BRASIL, 2019b) para o princípio ativo utilizado, no qual, cada amostra deve conter um mínimo de 90% e um máximo de 110% do teor de ácido ascórbico presente nas formulações.

Quadro 6. Doseamento de Ácido Ascórbico nas balas de goma.

	AMOSTRA	iodo 0,05 (mL)	VIT. C (mg)	TEOR (%)
F2	1	5,1	44,91	99,8
	2	5,1	44,91	99,8
	3	5,2	45,79	101,76

	Média	5,13	45,2	100,45
	Desvio Padrão			1,13
	DPR			1,12

	AMOSTRA	iodo 0,05 (mL)	VIT. C (mg)	TEOR (%)
F3	1	5,2	45,79	101,76
	2	5,0	44,03	97,84
	3	5,1	44,91	99,80

	Média	5,10	44,91	99,80
	Desvio Padrão			1,96
	DPR			1,96

Legenda: DPR: Desvio Padrão Relativo

Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme dados expressos na tabela acima, é possível observar que todos os resultados das 2 formulações em estudo estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela farmacopeia brasileira (BRASIL, 2019b), além de apresentar um desvio padrão relativo baixo, confirmando a baixa variação entre os resultados obtidos.

Segundo Dasari *et al.* (2017), o ensaio de doseamento é um dos mais importantes, pois é possível verificar se a dose declarada de fármaco que está presente no medicamento é a mesma que está descrita na sua formulação, sendo assim, atestando que o paciente não usará um medicamento que apresente uma quantidade superior ou inferior de fármaco. Portanto, evitando interferências significativas no tratamento do paciente e no efeito terapêutico do medicamento (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Em estudo realizado por Garcia e Penteado (2005), acerca da produção de balas de goma fortificadas com vitaminas A, C, D e E, foi possível observar que o processo produtivo levou a baixos índices de perda de vitamina C, com redução de apenas 1%. Verificou-se, ainda, que o aumento da temperatura de adição das vitaminas de 70°C para 80°C impactou na perda de 9% da vitamina C e 37% da vitamina A, enquanto não foram observadas reduções da vitamina E. Dessa forma, recomenda-se conduzir esta etapa em temperaturas inferiores a 60° C, desde que as condições de processo o permitam, preservando os ativos incorporados à formulação (TINOCO, 2016).

Os valores de doseamento observados neste estudo, assemelham-se aos encontrados por Andrade (2017), que ao avaliar a qualidade físico-química de comprimidos efervescentes de ácido ascórbico disponíveis em farmácias de Santo Antônio de Jesus-BA, verificou variações de 97,5% a 101,6% entre os teores de ativo das amostras, sendo considerados adequados de acordo com as especificações estabelecidas pelo compêndio oficial, confirmando a qualidade do produto disponibilizado à população.

5.6 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Foram pesadas 10 unidades individualmente de cada formulação (F2 e F3), estimando quanto havia de componente ativo em cada unidade e seus resultados foram expressos nas tabelas 7 e 8.

Quadro 7. Teste de uniformidade de conteúdo das balas obtidas com formulação F2.

F2					
AMOSTRA	PESO (g)	iodo 0,05 (mL)	VIT. C (mg)	TEOR UC (%)	TEOR VP (%)
1	8,2231	5,1	44,91	99,80	98,01
2	8,6622	5,2	45,79	101,76	103,24
3	8,2362	5,0	44,03	97,84	98,16
4	8,5423	5,0	44,03	97,84	101,81
5	8,3905	5,1	44,91	99,80	100,00
6	8,1267	5,0	44,03	97,84	96,86
7	8,4019	5,1	44,91	99,80	100,14
8	8,4989	5,2	45,79	101,76	101,29
9	8,7310	5,1	44,91	99,80	104,06
10	8,4696	5,2	45,79	101,76	100,94
Média	8,4282	5,10	44,91	99,80	100,45
Desvio Padrão				1,60	2,31
DPR				1,60	2,30
VA				4,04	5,07

Fonte: Dados da pesquisa.

Quadro 8: Teste de uniformidade de conteúdo das balas obtidas com formulação F3.

F3					
AMOSTRA	PESO (g)	iodo 0,05 (mL)	VIT. C (mg)	TEOR UC (%)	TEOR VP (%)
1	8,5249	5,0	44,03	97,84	100,00
2	8,4437	5,1	44,91	99,80	99,05
3	8,6781	5,1	44,91	99,80	101,80
4	8,8402	5,0	44,03	97,84	103,70
5	8,5488	4,9	43,15	95,89	100,28
6	8,3909	5,1	44,91	99,80	98,43
7	8,2355	5,1	44,91	99,80	96,61
8	8,4612	5,1	44,91	99,80	99,26
9	8,3352	5,0	44,03	97,84	97,78
10	8,6162	5,1	44,91	99,80	101,08
Média	8,5075	5,05	44,47	98,82	99,80
Desvio Padrão				1,38	2,06
DPR				1,40	2,06
VA				4,54	5,15

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados obtidos através das diferentes metodologias, permitiram verificar que não existiram variações de teor do princípio ativo quantificado fora da faixa estabelecida (90-110%) pelo compêndio oficial (BRASIL, 2019b).

Na análise de uniformidade de doses unitárias por uniformidade de conteúdo, dez das trinta balas de goma submetidas a análise foram testadas individualmente, determinando-se sua dosagem uma a uma, de maneira totalmente independente. Já no método por variação de peso, um “*pool*” representativo do lote foi doseado, e a quantidade de fármaco por unidade foi estimada a partir do resultado do doseamento do pool e do peso individual das dez balas, assumindo uma distribuição homogênea do componente ativo. Portanto, há que se considerar que o método por variação de peso é menos preciso que o de uniformidade de conteúdo: há sempre um risco de subestimar a heterogeneidade da distribuição do princípio ativo. Em contrapartida, pelo próprio design da metodologia, é menos oneroso que o teste de uniformidade de conteúdo (ZAID *et al.*, 2013).

Os valores de VA obtidos para as duas metodologias e formulações estão abaixo do limite recomendado $L1 < 15$. Além disso, os baixos desvios padrões calculados confirmam a homogeneidade dos resultados do ensaio, confirmando a uniformidade do princípio ativo presente no lote produzido.

Em estudo realizado por Lima *et al.* (2011), avaliando a uniformidade de conteúdo para comprimidos de ácido ascórbico obtidos em farmácias comerciais de Timóteo-MG, foi possível observar que o menor teor de ativo encontrado em relação ao especificado no rótulo foi 97,6% enquanto o maior foi de 102,2%. O lote mais homogêneo, ou seja, aquele que teve menor Valor de aceitação (VA) foi o da Marca C, com um VA de 2,45 e o lote com menor homogeneidade foi o da Marca B, com um VA de 4,20. De modo semelhante aos resultados encontrados no presente estudo, os valores estão de acordo com as especificações estabelecidas pela 6ª edição da Farmacopéia Brasileira (2019). Assim, todas as formulações garantiram a homogeneidade e uniformidade de distribuição do ácido ascórbico nas doses individuais.

6 CONCLUSÃO

Com o crescente aumento do mercado das balas de goma, a indústria farmacêutica implementou princípio ativo com fins de melhorar a qualidade de vida dos consumidores, visto que essa forma farmacêutica é de fácil deglutição.

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver balas fortificadas com vitaminas A,C, D e E, sendo avaliadas três formulações (F1, F2, F3), de modo que a F1 foi descartada devido sua estrutura ser muito frágil não atendendo as expectativas, seguindo com as outras duas. Foram feitos testes de controle de qualidade visto que tem um papel importante para conferir segurança e eficácia do produto de modo que não cause problema à saúde dos pacientes.

As formulações foram desenvolvidas e foram avaliados os aspectos macroscópicos, onde todas as dimensões estão de acordo além de apresentar coloração uniforme, sem presença de precipitados. Também foram realizados testes de controle de qualidade entre eles peso médio e desintegração observados resultados satisfatórios, além do doseamento do ácido ascórbico uma vez que determinou o teor de princípio ativo dentro dos parâmetros e a uniformidade de conteúdo que se mostrou no valor de aceitação.

As duas formulações se mostraram eficazes, porém a F3 se mostrou mais rígida, entretanto este parâmetro é subjetivo e pode ser considerado adequado de acordo com a preferência do paciente, permitindo a personalização do produto. Diante da proposta da pesquisa a F2 mostrou-se uma consistência mais adequada.

O protótipo desenvolvido atendeu todas as expectativas gerando resultados satisfatórios, uma vez que se assemelha com especificações da Farmacopeia Brasileira 6ª edição apresentando características para ser considerado um produto adequado para o consumo.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M.M. **Determinação e quantificação das vitaminas C e E associadas em produtos cosméticos.** 2008. 112p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo-SP.
- ANDRADE, A. S. **Controle de qualidade físico-químico de comprimidos efervescentes de ácido ascórbico 1g disponíveis em farmácias de Santo Antônio de Jesus-BA.** 2017. 48f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em farmácia) – Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira-BA, 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE CHOCOLATES, CACAU, AMENDOIM, BALAS E DERIVADOS (ABICAB). **A história das balas no Brasil.** 2012.
- BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; TRABER, M.G. Vitamin E: function and metabolism. **The FASEB Journal**, v. 13, p. 1145-1155, 2014.
- COULSTON, A. M; BOUSHEY, C.; FERRUZZI, M. **Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease.** [S.l.]: Academic Press. p. 818, 2013.
- COZZOLINO, S. **O papel de vitaminas e minerais na imunidade diante do coronavírus.** 2020. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/blog/com-a-palavra/o-papel-de-vitaminas-e-minerais-na-imunidade-diante-do-coronavirus/>. Acessado em: 25/03/2021.
- CRUZ, Erica dos Santos. **Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipuladas no município de Lagarto-SE.** 2017. Trabalho de conclusão de curso, (Graduação em farmácia) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2017.
- CRUZ, N. P. **Controle de qualidade físico-químico de dipirona monoidratada comprimido 500mg de medicamentos similares, genéricos e de referência comercializados nas farmácias do município de Santo Antonio de Jesus-BA.** 69p. Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia, Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira – BA, 2017.
- DASARI, T., KALA, S.L., NADENDLA, R.R. In process quality control tests of solid dosage forms : a comprehensive review. **Sch. Acad. J. Pharm.**, v. 6, n. 8, p. 334-345, 2017.
- DIAS, W. W. A. **Controle de qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju – SE.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Universidade Federal de Sergipe, Lagarto-SE, 2018.
- FARIAS, J. F.; PELEGRINI, D. D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016.
- FILHO, A. Z. **Efeitos Diferenciais do Retinol e Ácido Retinoico na Proliferação, Morte e Diferenciação Celular.** 2009. 138p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica) - Universidade Federal do Rio grande do Sul, Porto Alegre-RS.

FONTOURA *et al.*, Formulação de balas enriquecidas com ferro, cálcio, beta-caroteno, licopeno e vitamina C. **Acta Tecnológica**, Vol.8, Nº 2, p.36-43, 2013.

GARCIA, T.; PENTEADO, M. V. C. Qualidade de balas de gelatina fortificadas com vitaminas A, C e E. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 25, n. 4, p. 743-749, 2005.

GOMBART, A. F., PIERRE, A., MAGGINI, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. **Nutrients**, v. 12, n. 1, a236, 2020.

JORGE, A. J. L. *et al.* Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. **Int. J. Cardiovasc. Sci.**, v. 31, n. 4, p. 422-432, 2018.

JOVIC, T.; ALI, S.; IBRAHIM, N.; JESSOP, Z.; TARASSOLI, S.; DOBBS, T.; HOLFORD, P.; THORNTON, C.; WHITAKER, I. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19?. **Nutrients**, v. 12, a2550, 2020.

JÚNIOR, I. J. A. M. **Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica disponíveis no município de Cuité-PB**. 2013. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2013.

KHALIL, S.; BARDAWIL, T.; STEPHAN, C.; DARWICHE, N.; ABBAS, O.; KIBBI, A.; NEMER, G.; KURBAN, M. Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 28, p. 1-56, 2017.

KURIHAYASHI, A. Y. *et al.* Estado nutricional de vitaminas A e D em crianças participantes de programa de suplementação alimentar. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, mar, 2015.

LACERDA, Dâmaris Laignier Rodrigues de. **A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol**. 2018. Trabalho de conclusão de curso, (Graduação em farmácia) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018.

LAZZAROTTO, E. *et al.* Bala de gelatina com fibras: caracterização e avaliação sensorial. **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**, Ponta Grossa, v. 02, n. 01, p. 22-34, 2008.

LEINER, P. B. Gelatina um agente gelificante único e natural. **Food ingredients brasil**, n. 27, p.43-47, 2013.

LELE, V. *et al.*, Development and characterization of the gummy-supplements, enriched with probiotics and prebiotics, **CyTA - Journal of Food**, v. 16, n. 1, p. 580-587, 2018.

LIMA, B. V.; VILELA, A. F.; ANDRADE, C. E. O. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo – MG. **Farmácia & Ciência**, v. 2, p.01-09, 2011.

MEDEIROS, L. A. **Desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas de colecalciferol de uso terapêutico: um estudo comparativo com formulações magistrais**. 2013. 91p. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE.

NASCIMENTO, A. A. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 2, p. 98-104, 2016.

NASCIMENTO, E. C., FLORIANO, T. S., OLIVEIRA, C. L. C. G., Doseamento de ibuprofeno em comprimido por titulação. **Encontros Universitários da UFC**, v. 1, 2016.

NAVARRO, R. **Use suplementos vitamínicos a favor da saúde**. 2011. Disponível em: <https://www.minhavidacom.br/saude/materias/13869-use-suplementos-vitaminicos-a-favor-da-saude>. Acessado em: 25/03/2021.

OLIVEIRA, C. L. **Teste de dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos**. 2019. Trabalho de conclusão de curso especialização (Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) - Instituto Adolfo Lutz- Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP-Doutor Antônio Guilherme de Souza, São Paulo, 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.

PENTEADO, M. V. C. **Vitaminas: Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos**. São Paulo: Manole, 2003. 612p.

ROCHA, T. S.; LOPES, E. C.; BERNAL, L. P. T. Quality analysis of liquid pharmaceutical formulations of vitamin c commercialized in Dourados –MS. **Braz. J. of Develop.**, v. 6, n. 12, p. 101288-101294, 2020.

SANCHES, A. M. B.; PEREIRA, G. G. Análise de comprimidos de captopril de 25mg, nas apresentações referência, genérico e similar. **Revista congrega**, n. 1, p. 145-160, 2017.

SANTOS, V. S. **Importância das vitaminas**. Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilescuela.uol.com.br/saude-na-escola/vitaminas.htm>. Acesso em 02 de junho de 2021.

SHAW, G. *et al.* Vitamin C-enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 105, n. 1, p. 136-143, 2017.

SILVA, B. C. *et al.* Prevalência de deficiência e insuficiência de Vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2008;52/3.

SILVA, C. M. L. *et al.* Avaliação da qualidade de cápsulas de losartana potássica manipuladas no município de Lagarto - SE. **SCIENTIA PLENA**, v.14, n.7, 2018.

SILVA, S. M. C. S.; MURA, J. D. P. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. 2.ed. – São Paulo: Roca, 2010.

TEXEIRA, T. M.; COSTA, C. L. Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. **Ver. Nutr.**, Campinas., v.25,n.4,p.531-538. 2012.

TINOCO, L. M. S. **Desenvolvimento de nano emulsões contendo ácido retinoico funcionalizadas com ácido hialurônico como alternativa para o tratamento de câncer.** 2016. 111 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2016.

ZAID, A. N., AL-RAMAHI, R. J., GHOUSH, A. A., QADDUMI, A., & ZAAROR, Y. A. Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product. **Saudi pharmaceutical journal**, v. 21, n. 1, p. 71-75, 2013.

ZATTI, R. A. **Medicamentos em forma de goma e jujuba são nova alternativa para crianças e idosos.** 2013. Disponível em:
<https://www.univcosa.com.br/uninoticias/acervo/8261b3ce-1019-4ab2-8453-f3b4a683a155>.
Acessado em: 18/05/2021.