

Balas de goma enriquecidas com ferripolimaltose para o tratamento da anemia ferropriva

Adriana Martins Sanches, Evelin Jaqueline Landim, Gabriela da Silva Portela, Jonathan da Silva Pimenta, Maycon Henrique de Souza Amaral, Júlia Figueiredo Machado, Luciana Urbano dos Santos, Sabrina de Almeida Marques, Mariana Cecchetto Figueiredo, Ana Carolina Antunes Naime*

UniAnchieta - Centro Universitário Padre Anchieta - Curso de Farmácia - Campus Prof. Pedro. C. Fornari - Av. Odila Azalim, 575 - Vila Jundiainópolis - Jundiá/SP¹

*Autor para Correspondência: Centro Universitário Padre Anchieta, Avenida Doutor Adoniro Ladeira, 94, Km 55,5, Rodovia Anhanguera, Jundiá, São Paulo, Brasil.

Todos os autores deste artigo declaram que não há conflito de interesses

Artigo Original

Resumo

A anemia ferropriva no Brasil é um problema nutricional de grande magnitude e acomete principalmente crianças, mulheres em idade fértil e gestantes. A reposição de ferro por via oral constitui o tratamento padrão. A ferripolimaltose atualmente é o princípio ativo que apresenta o melhor resultado quanto à correção da anemia ferropriva e o restabelecimento dos estoques normais de ferro no organismo, com menos efeitos adversos. A ferripolimaltose está disponível na forma de comprimidos mastigáveis e gotas. Assim, aventou-se a possibilidade de disponibilizar o medicamento na forma de gomas, tornando-o mais agradável ao paladar e mais lúdico, a fim de proporcionar especialmente ao público infantil uma melhor adesão ao tratamento. A fórmula desenvolvida neste trabalho utilizou gelatina glicerinada, sorbitol, metilparabeno, *Taste Plus Hidro*®, essência de uva, corante roxo e água purificada. Considerando que a goma oral incorpora a ferripolimaltose, foi necessário garantir uma boa suspensão dos componentes, mantendo-os em banho termostático até o momento de verter a goma no molde. Os testes organolépticos da goma resultaram em agradável odor de uva com textura maleável, lisa e brilhante. O peso médio das gomas foi de 1,01872g, para gomas de 1g, com desvio de apenas 1,87%. Soro fisiológico e

saliva artificial foram os dois meios utilizados para o teste de desintegração. O teste de estabilidade, em temperatura ambiente e geladeira, durante o prazo de quinze dias, demonstrou em ambas as situações perda de massa sem outras alterações. Conclui-se que as gomas enriquecidas com ferripolimaltose são possíveis de serem produzidas, com boa qualidade, o que permite a utilização deste recurso no tratamento da anemia ferropriva.

Palavras chaves: anemia; anemia ferropriva; ferripolimaltose; adesão ao tratamento.

Gummy bears enriched with ferripolymaltose for the treatment of iron deficiency anemia

Abstract

Iron deficiency anemia is a nutritional problem of great magnitude in Brazil and affects mainly children, women of childbearing age and pregnant women. Oral iron replacement is the standard treatment for such health care problem. Ferripolymaltose is currently the active ingredient that presents the best results in terms of correction of iron deficiency anemia and the restoration of normal iron stores in the body, with fewer adverse effects. Ferripolymaltose is available as chewable tablets and drops. Thus, the possibility of making the medicine available in the form of gummy bears was raised, making it more pleasant to the palate and more attractive, in order to provide, especially for children, better adherence to treatment. The formula developed in this work used glycerinated gelatin, sorbitol, methylparaben, Taste Plus Hidro®, grape essence, purple dye and purified water. Considering that the gummy bears incorporated ferripolymaltose, it was necessary to guarantee a good suspension of the components by keeping solution in a thermostatic bath until the moment of pouring it into the mold. The organoleptic tests resulted in a product with a pleasant grape odor and a soft, smooth, and shiny texture. The average weight of the gums was 1.01872 g, for gums of 1 g, with a deviation of only 1.87%. Saline and artificial saliva were the two media used for the disintegration test. The stability test, at both room temperature and refrigerator, for a period of fifteen days, showed loss mass in both situations without other evidences of degradation. It is concluded that gummy bears enriched with ferripolymaltose may be produced with good quality, which allows the use of this resource in the treatment of iron deficiency anemia.

Key words: anemia; iron deficiency anemia; ferripolymaltose; treatment adherence.

Introdução

A causa mais comum de anemia em todo o mundo é a carência de ferro (anemia ferropriva). Em países desenvolvidos, cerca de 20% das crianças, 30% dos adolescentes, 30% das mulheres em idade fértil, 3% dos homens e 60% das gestantes apresentam deficiência de ferro¹.

Considera-se portador de anemia ferropriva o indivíduo cuja concentração de hemoglobina é inferior a 13 g/dL no homem adulto, 12 g/dL na mulher adulta, 11 g/dL na mulher grávida, 11 g/dL em crianças entre seis meses e seis anos de idade, 12 g/dL em crianças entre seis e quatorze anos de idade².

A melhor opção de reposição de ferro é por via oral e a investigação apropriada de sua causa é obrigatória, assim como o estabelecimento do plano terapêutico mais adequado para o sucesso do tratamento^{3,4}.

Estudos clínicos têm demonstrado que a ferripolimaltose confere excelente resultado na correção da anemia ferropriva e no restabelecimento dos estoques normais de ferro do organismo em lactentes, crianças e adultos^{3,5}.

O hidróxido de ferro férrico (Fe^{3+}) polimaltosado não iônico, também conhecido como ferripolimaltose, é um complexo hidrossolúvel constituído de hidróxido de ferro férrico polinuclear e dextrina parcialmente hidrolisada (polimaltose)^{6,7,8}.

Em seu mecanismo de ação, os núcleos polinucleares de hidróxido de ferro III são envolvidos por moléculas de polimaltose de ligação não covalente, resultando em um complexo de massa molecular de aproximadamente 50 kD, de tamanho tal que a difusão por meio da membrana da mucosa gastrointestinal é cerca de 40 vezes menor do que a difusão do ferro II hexaquo.

O complexo é estável e não libera o ferro iônico em condições fisiológicas. A estrutura da ligação do ferro nos núcleos polinucleares é similar à estrutura da ferritina. Devido a essa similaridade, apenas o ferro III do complexo é absorvido por um processo de absorção ativa. Por meio de troca competitiva de ligações, qualquer proteína ligante de ferro no fluido gastrointestinal e na superfície do epitélio pode retirar o ferro III do complexo polimaltosado. O ferro absorvido é armazenado principalmente no fígado, ligado à ferritina. Posteriormente, na medula, ele é incorporado à hemoglobina^{9,7,10,11}.

A ferripolimaltose está indicada para o tratamento das anemias ferroprivas e folicoprivas, para a profilaxia e o tratamento das anemias na gravidez, puerpério e período de amamentação (também caracterizadas por ferropenia e hipofolinemia), para as anemias ferropênicas graves, pós-hemorragicas, pós-ressecção gástrica, pós-parto e pós-operatórias, para o tratamento pré-operatório de pacientes anêmicos, para a anemia hipocrômica essencial, a cloroanemia aquífica, para as anemias alimentares qualitativas e quantitativas, e como adjuvante no tratamento da subnutrição^{11,12}.

O conhecimento da fisiopatologia da anemia ferropriva é importante para a escolha do tratamento^{13,5}. O estudo fisiopatológico demonstra que a maior parte do ferro corporal se localiza nas hemácias como parte da hemoglobina. Na carência de ferro os depósitos esgotam-se e o ritmo de síntese de hemoglobina é comprometido².

No processo fisiológico do sangue, os eritrócitos originam-se de células-tronco hematopoiéticas, na medula óssea, as quais se dividem para formar os reticulócitos, precursores das hemácias, que já são detectados no sangue periférico. Após 24 a 48 horas, os reticulócitos são convertidos em hemácias por meio da ação do hormônio eritropoetina, produzido nas glândulas suprarrenais e no fígado, que estimula a eritropoiese a partir do nível de oxigênio tecidual^{14, 15,16}.

No meio intracelular, o heme sofre ação da enzima hemeoxigenase e libera o ferro na forma Fe^{2+} . Assim, o Fe^{2+} total pode ser utilizado de acordo com a demanda de ferro corporal. Se houver pouca necessidade, o Fe^{2+} é agrupado com a apoferritina, formando a ferritina, que posteriormente é eliminada do organismo pela descamação intestinal¹⁷.

Por outro lado, caso haja uma maior necessidade, o Fe^{2+} é transportado para fora do enterócito pela proteína de membrana ferroportina (FPN). Este é o caso da anemia ferropriva, na qual o organismo precisa de maior quantidade de ferro para formação de hemácias na medula óssea^{18,19}.

Após parte do ferro ferroso ser liberado dos enterócitos para corrente sanguínea, ocorre a oxidação do Fe^{2+} em Fe^{3+} , pela enzima hefaestina. A proteína transferrina sérica é produzida pelo fígado e é ativada pelo receptor de transferrina (TFR). Ela é responsável pelo transporte de ferro férrico do plasma para o fígado, baço e, principalmente, para a medula óssea (cerca de 70 a 90% do ferro utilizado na produção de hemoglobina)^{20,21}.

Na medula óssea, existem as moléculas de transferrina que liberam átomos de ferro para o interior dos proeritroblastos. Após esse processo, o ferro férrico se une às protoporfirinas, formando o grupo heme. Esse grupo associa-se às proteínas globulares,

as globinas, e formam as moléculas de hemoglobina, que são essenciais para a eritropoiese^{20,22}.

Pode-se dizer que há uma regulação hormonal do ferro, que ocorre tanto nos enterócitos, quanto nos macrófagos. Esses hormônios reguladores são as hepcidinas (um peptídeo cujo gene está localizado no cromossomo 19, é sintetizado e secretado por várias células, sendo os hepatócitos seu principal sítio de produção). Elas possuem a função de impedir a saída de ferro pela ferroportina, dessa forma, reter a porção de ferro no interior dos enterócitos e macrófagos^{23,24,25}.

Sendo assim, a ferritina e o receptor da transferrina são os principais marcadores do metabolismo do ferro. As ferritinas podem ser definidas como proteínas de armazenamento de ferro, com capacidade de captar grandes quantidades de ferro e manter o ferro solúvel e não tóxico. As ferritinas podem, assim, ser armazenadas na forma agregada, com o pigmento hemossiderina. Já os receptores de transferrina são mediados pela captação do ferro ligado às transferrinas, sendo que, na deficiência de ferro, há maior produção desses receptores^{20,26,8}.

Já em relação à reciclagem das hemácias, os macrófagos são imprescindíveis, pois englobam e fagocitam as hemácias senescentes. Logo, essas hemácias são degradadas, ocorrendo a liberação da parte proteica da hemoglobina e do grupo heme. O Fe^{2+} é estocado nos macrófagos e armazenado na forma de ferritina ou exportados pela ferroportina para o sangue. Quando liberado, ocorre a oxidação do Fe^{2+} para Fe^{3+} , pela enzima ceruloplasmina, e transportado pela transferrina para a formação de novas hemácias na medula óssea^{21,22}.

No caso da energia celular, o ferro funcional é responsável por usar e transportar o oxigênio. Essa porção é encontrada na hemoglobina, na mioglobina, nas proteínas da cadeia respiratória e nas enzimas dependentes de ferro²⁷. Assim, a compreensão do metabolismo do ferro é importante na avaliação dos exames clínicos e laboratoriais, para o diagnóstico da anemia ferropriva²⁸. A homeostase do ferro, portanto, é regulada por dois mecanismos: um intracelular, de acordo com a quantidade de ferro presente na célula, e o outro sistêmico, no qual a hepcidina tem papel de destaque, no controle da disponibilização do ferro para os tecidos^{29,30}.

Apesar do conhecimento acumulado acerca de sua etiologia, a anemia ferropriva prevalece como um grave problema de saúde pública no Brasil. A anemia ferropriva

exerce impacto importante na saúde da criança, podendo ocasionar prejuízos à capacidade motora e de aprendizagem, alterações comportamentais, além de redução da capacidade imunológica^{31,32}.

Várias são as possibilidades cogitadas para justificar a persistência da anemia ferropriva na população estudada, que incluem desde a falta de efetividade dos esquemas utilizados, a biodisponibilidade dos diferentes sais de ferro e dosagens até a ausência de indicação ou de adesão aos tratamentos, principalmente pela verificação de efeitos colaterais atribuídos à suplementação de ferro^{33,34,35,36}.

Diante desses conhecimentos prévios e tendo em vista a importância do problema estudado para a saúde pública, principalmente entre crianças, este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de maximizar as opções possíveis no tratamento da anemia ferropriva, com a proposta de suplementação oral da ferripolimaltose na forma de goma.

Método

Para a formulação das gomas foram selecionadas matérias-primas de grau farmacopeico aprovado para utilização na população pediátrica, com elevado perfil de segurança. A formulação desenvolvida é elaborada com a perspectiva de um medicamento manipulado. Do ponto de vista funcional, os excipientes da base da goma foram selecionados para contribuir com os objetivos da formulação de agregar ainda mais valor nutricional.

Matéria prima e categoria funcional

Forma Farmacêutica

Forma Farmacêutica Sólida – Bala de Goma.

Fórmula – Setenta gomas - correspondente a 70 g. (Capacidade do molde: 1 g)

Descrição da formulação

Princípio Ativo: Ferripolimaltose (Noripurum® gotas), frasco contendo 30 mL (50 mg/mL de hidróxido de ferro férrico Fe^{3+} ; para cada goma utilizou-se 25 mg do princípio ativo, correspondente a 0,5 mL).

Glicerina (Glycerin) (Mapric Produtos Farmacocosméticos Ltda.): Plastificante, umectante e edulcorante. Líquido límpido, transparente, inodoro, viscoso, higroscópico. A glicerina pura não oxida em condições atmosféricas normais, mas na presença de calor

decompõe-se em acroleína (em temperatura acima de 290°C), um composto tóxico. Soluções aquosas de glicerina são estáveis (10,5 g ou 15%).

Gelatina (Gelatin) (Mapric Produtos Farmacocosméticos Ltda.): Agente gelificante, agente suspensor e viscosificante. Sólido vítreo friável de cor amarelada, praticamente sem cheiro e sabor. As soluções aquosas estão sujeitas à degradação bacteriana. A temperaturas acima de cerca de 50 °C podem sofrer despolimerização lenta e redução da resistência do gel. A despolimerização torna-se mais rápida a temperaturas acima de 65 °C, e a resistência do gel pode ser reduzida para metade quando a solução é aquecida a 80 °C durante 1 hora. A taxa e a extensão da despolimerização dependem do peso molecular da gelatina, sendo que, um material de baixo peso molecular decompõe-se mais rapidamente (6,3 g ou 9%).

Sorbitol (Mapric Produtos Farmacocosméticos Ltda.): Plastificante, umectante, edulcorante e agente estabilizante. Sólido higroscópico, cristalino, branco e sem cheiro. Tem 50-60% da doçura da sacarose. É quimicamente inerte e compatível com a maioria dos excipientes, estável às condições atmosféricas e não escurece ou se decompõe a temperaturas elevadas. Usado como plastificante da gelatina na preparação de cápsulas moles (3,5 g ou 5%).

Metilparabeno (Methylparaben) (Nipagin): Conservante (0,07 g ou 0,1%).

Taste Plus Hidro® (Novo Aroma) Coadjuvante aromático com a função de mascarar ou reduzir a percepção de sabores amargos em medicamentos. Atua reforçando a percepção dos sabores agradáveis em detrimento dos sabores amargos, tornando a preparação mais palatável. (0,42 g ou 0,6%).

Essência de uva (Arcolor): Aromatizante e flavorizante.

Corante líquido roxo (Arcolor).

Água destilada (Aqua) (Nalgon): Usada como veículo utilizado na preparação das gomas e na caracterização tecnológica. Obtida no laboratório da Faculdade Unianchieta, Jundiaí, SP.

Formulações testadas

Componentes	INCI	Teste 1	Teste 2
		Capacidade: 7 g / 30 gomas	Capacidade: 5 g / 35 gomas
		Quantidade	Quantidade
Ferripolimaltose	Ferripolymaltose	30 mL	35 mL
Glicerina	Glycerin	142,8 g	27,15 g
Gelatina	Gelatin	42 g	10,35 g
Sorbitol	Sorbitol	5,2 g	4,95 g
Metilparabeno	Methylparaben	0,21 g	1,03 g
<i>Taste Plus Hidro®</i>		1,26 g	1,78 g
Essência de uva		q.s.p	q.s.p
Corante vermelho		q.s.p	q.s.p
Amido de milho		q.s.p	q.s.p
Água destilada	Aqua	18,53 mL	129,74 mL

Teste 3: Capacidade 1 g / 70 gomas			
Componentes (INCI)	Concentração	Quantidade	Função
Ferripolimaltose (Ferripolimaltose)	9,091%	50 mg/mL	Princípio ativo
Glicerina (Glycerin)	15%	10,5 g	Plastificante, umectante e edulcorante
Gelatina (Gelatin)	9%	6,3 g	Agente gelificante, agente suspensor e viscosificante
Sorbitol (Sorbitol)	5%	3,5 g	Plastificante, umectante, edulcorante e agente estabilizante.
Metilparabeno (Methylparaben)	0,1%	0,07 g	Conservante
<i>Taste Plus Hidro®</i>	0,6%	0,42 g	Coadjuvante aromático
Essência de uva	q.s.p	q.s.p	Aromatizante, flavorizante
Corante vermelho	q.s.p	q.s.p	Conferir, intensificar ou restaurar a cor
Amido de milho	q.s.p	q.s.p	Acabamento da goma
Água destilada (Aqua)	q.s.p	q.s.p	Veículo

Fórmula Padrão: Capacidade 1 g / 70 gomas			
Componentes (INCI)	Concentração	Quantidade	Função
Ferripolimaltose (Ferripolimaltose)	9,091%	50 mg/mL	Princípio ativo
Glicerina (Glycerin)	15%	10,5 g	Plastificante, umectante e edulcorante
Gelatina (Gelatin)	9%	6,3 g	Agente gelificante, agente suspensor e viscosificante
Sorbitol (Sorbitol)	5%	3,5 g	Plastificante, umectante, edulcorante e agente estabilizante
Metilparabeno (Methylparaben)	0,1%	0,07 g	Conservante
<i>Taste Plus Hidro®</i>	0,6%	0,42 g	Coadjuvante aromático
Essência de uva	q.s.p	q.s.p	Aromatizante, flavorizante
Corante roxo	q.s.p	q.s.p	Conferir, intensificar ou restaurar a cor
Água destilada (Aqua)	q.s.p	q.s.p	Veículo

Materiais necessários

Na preparação das gomas, foram utilizados os seguintes equipamentos: balança analítica (Shimadzu), bagueta de vidro, espátula, béquer 50 mL (Vidrolabor), vidro de relógio, seringa de 1 mL e 3 mL, pipeta Pasteur, papel de pesagem, cuba aquecedora (Buchi Laboratories), microondas (Eletrolux), pincel (Tigre), geladeira (Eletrolux), molde de silicone (Shein).

Técnica de preparo

As formulações de gomas foram desenvolvidas considerando-se sua produção em escala oficial, como medicamento manipulado. Desse modo, não só os excipientes foram selecionados com base na sua função, facilidade e custo de obtenção, como também o método de preparação foi otimizado com base na literatura, para garantir a sua exequibilidade.

No decurso deste trabalho, foram testadas diferentes formulações de base. O desenvolvimento ocorreu a partir de uma formulação de gelatina glicerinada, encontrada na revisão de literatura elaborada, que caracterizou a formulação.

O teor de excipientes utilizado foi definido com base nas boas práticas de segurança, conforme a literatura especializada. As gomas foram preparadas por fusão, isto é, pela mistura dos excipientes a quente e por moldagem.

Método de preparação da formulação das gomas

Segundo as boas práticas farmacêuticas, todos os equipamentos e a bancada foram higienizados com álcool 70°.

1. Todos os excipientes da formulação foram pesados.
2. O banho termostático foi aquecido a 60 °C.
3. Em béquer, a gelatina foi adicionada à água em temperatura ambiente e a solução foi levada ao microondas por 10 segundos, em média, para obter uma mistura homogênea e livre de grumos.
4. Foram adicionados a glicerina, o sorbitol, o metilparabeno em banho termostático, agitando-se a solução com a bagueta de vidro até se obter uma preparação homogênea.
5. Adicionou-se 3 mL de água purificada (retirada do valor total da formulação) para remover completamente, do béquer, os insumos da etapa precedente (item 4), evitando-se a perda de componentes da fórmula.

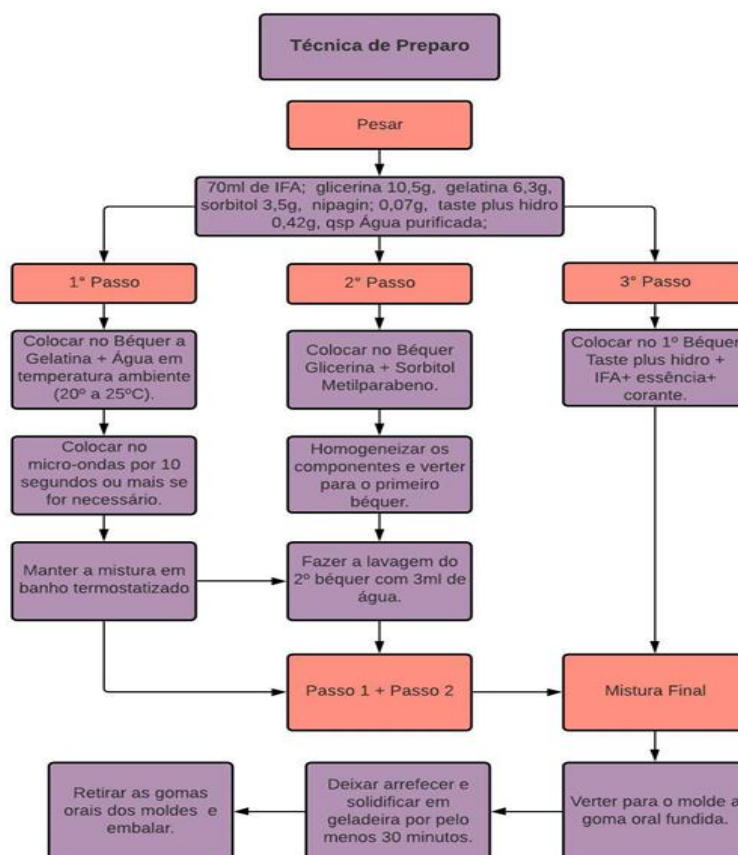
6. O *Taste Plus Hidro*®, a ferripolimaltose, o corante e a essência foram acrescentados à fórmula enquanto o béquer permaneceu no banho termostático,
7. A mistura da goma fundida foi transferida por pipetagem para as cavidades do molde.
8. A formulação foi mantida dentro do molde em geladeira por cerca de 24 horas.
9. Após 24 horas, as gomas foram retiradas do molde e embaladas individualmente com polipropileno adesivado transparente.

Considerando que a goma se destinava à incorporação da ferripolimaltose, foi necessário manter em banho termostático toda a mistura até o momento de transferi-la para os moldes, o que garantiu a boa suspensão dos componentes.

Embalagem e Armazenamento

Pote de tampa larga com rosca e embalagens unitárias de polipropileno adesivado transparente. As gomas foram mantidas em temperatura ambiente (entre 15 °C – 30 °C).

Fluxograma para o preparo da goma



Adaptado de Lúcio CCG, Oliveira IFR, 2018³⁷.

O desenvolvimento da formulação e os testes de controle de qualidade foram realizados nos Laboratórios de Química e Nutrição de Dietética do Centro Universitário Padre Anchieta.

Testes aplicáveis

Testes organolépticos

São testes realizados observando-se características palpáveis e sensoriais. Os quesitos observados e analisados são as características de paladar, odor, cor, textura e viscosidade, para que os parâmetros sejam avaliados de forma que se adequem às condições esperadas³⁸.

As avaliações de estabilidade através do teste organoléptico são feitas com os seguintes segmentos: tempo de análise, cor, opacidade, homogeneidade, odor, consistência, espessura média e diâmetro médio. Dentro de um período de tempo previamente determinado e condições de armazenagem impostas, avalia-se se ocorrerão mudanças ou transformações no produto final. Esse teste é de grande importância para demonstrar se o objetivo proposto foi alcançado, como uma melhor palatabilidade, textura e cores atrativas³⁹.

Teste de peso médio

De acordo com a Resolução RDC 67/07, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, as farmácias magistrais devem realizar todas as preparações de sólidos, com ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio⁴⁰.

A determinação do peso é importante para a concentração correta do princípio ativo na formulação⁴¹.

Pesam-se individualmente 10 unidades de goma e calcula-se os desvios padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio⁴⁰. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, que é de $\pm 7,5\%$ ⁴².

A metodologia utilizada para a determinação do peso médio foi realizada de acordo com o descrito pela Farmacopeia Brasileira⁴².

Teste de desintegração

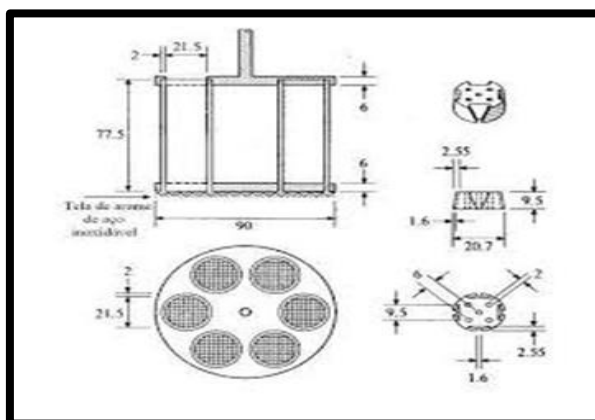
A importância do teste de desintegração está no fato de que a decomposição dos elementos da fórmula farmacêutica afeta diretamente a absorção, biodisponibilidade e

ação do fármaco. É necessário, portanto, que o princípio ativo fique disponível e exerça sua função terapêutica.

O teste de desintegração será realizado utilizando meios diferentes, são eles: água, soro fisiológico, saliva artificial, HCl 0,1 M, tampão fosfato pH 8 e amostragem em cada um dos seis cestos⁴¹.

Os equipamentos para os ensaios consistem em sistema de cestas e tubos, recipiente apropriado para o líquido de imersão (um béquer com capacidade de 1 L), termostato, e mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante⁴³.

Os movimentos ascendente e descendente do equipamento de desintegração deverão ter a mesma velocidade, e a mudança do sentido do movimento deve ser suave⁴¹.



Aparelho para teste de desintegração de comprimidos e cápsulas (dimensões em mm)⁴³.

Teste de dissolução

O teste de dissolução é necessário durante todo o processo de desenvolvimento até o controle de qualidade do produto acabado^{44,45}, uma vez que o medicamento colocado no dissolutor permite determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio utilizado⁴⁶.

Para este teste, adiciona-se 900 mL de água purificada nas cubas de dissolução, mantendo-se a temperatura em 37 °C. O medicamento é colocado em cestos com dispositivo de agitação⁴⁷. No caso das gomas, o meio utilizado de dissolução foi o ácido clorídrico (HCl) 0,1 M e tampão fosfato pH 6,8⁴⁸.

Teste microbiológico (*Challenge Test*)

O teste microbiológico garante a qualidade e a estabilidade do produto, além da segurança para o consumidor do produto. A finalidade é determinar o número de microrganismos viáveis, detectar possíveis fontes de contaminação, comprovar a ausência de microrganismos patogênicos e aprovar ou reprovar as amostras segundo os padrões microbianos estabelecidos^{49,50,51}.

O teste de difusão em ágar, também chamado de difusão em placas, é um método físico, no qual um microrganismo é desafiado contra uma substância biologicamente ativa em meio de cultura sólida e relaciona o tamanho da zona de inibição de crescimento do microrganismo desafiado com a concentração da substância ensaiada⁴⁸.

A escolha do conservante é uma tarefa complexa, uma vez que os compostos fungicidas são considerados os que possuem maior possibilidade de provocar reações tóxicas ou hipersensibilidade em humanos^{50,51}.

O objetivo do ensaio de eficácia de conservantes, também conhecido por *Challenge Test*, é avaliar a resistência de um produto à contaminação microbiana, refletindo a eficácia antimicrobiana do conservante presente na formulação⁵², sendo, assim, possível verificar se a dosagem de conservante é adequada ao produto final e se o produto está apto a resistir às intempéries nas quais será submetido, durante seu período de validade⁵³.

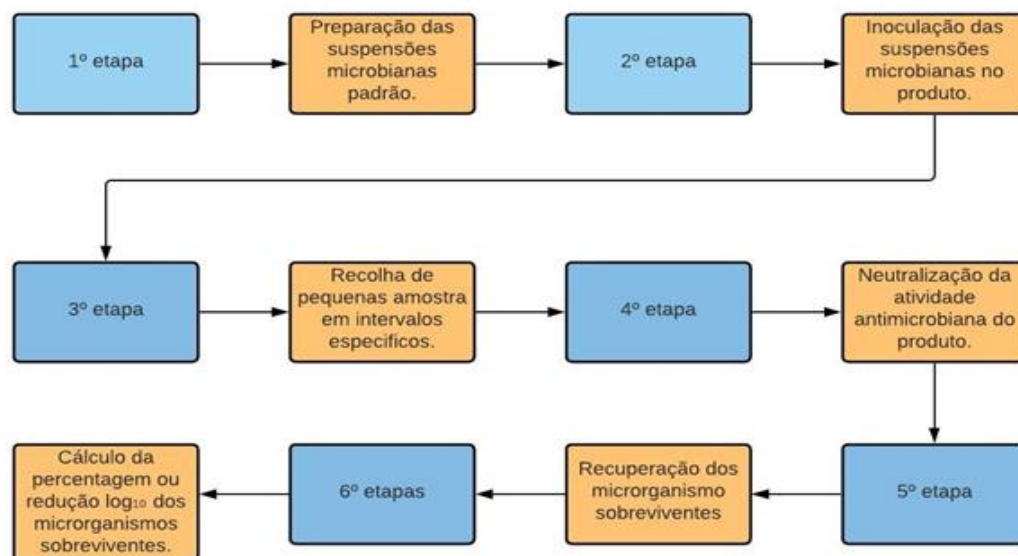
Os marcadores microbiológicos exigidos para o teste de eficácia de conservantes descrito pela Farmacopeia Brasileira (2010), são as bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e os fungos *Candida albicans* e *Aspergillus niger*⁵⁴.

O grupo dos coliformes totais é um subgrupo da família *Enterobacteriaceae*, caracterizado como bacilos Gram-negativos, aeróbicos ou anaeróbios facultativos, não esporulado, capazes de fermentar a lactose com produção de gás, ácido e aldeído em um período de 24 a 48 horas, a 35 °C⁵⁵.

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria esférica, do grupo dos cocos Gram-positivos, frequentemente encontrada na pele e nas fossas nasais de pessoas saudáveis⁵⁶.

O gênero *Pseudomonas* é constituído por bacilos Gram-negativos aeróbios estrilos, retos ou levemente curvos, apresentam motilidade por meio de um ou mais flagelos polares; utilizam glicose e outros carboidratos por oxidação, na grande maioria são citocromo-oxidase positivas⁵⁷.

Procedimento para desenvolver *Challenge Test*



Adaptado, Alves MFB, 2018⁵¹.

Teste de pH

O teste de pH é feito imergindo-se uma fita indicadora de pH na solução analisada durante cerca de 3 a 5 segundos, retirando-a em seguida. A cor que a tira de teste apresentar, após o contato com o líquido analisado, será comparada com as cores da tabela presente na embalagem da fita de pH, indicando, assim, se a solução é alcalina, ácida ou básica⁵⁸.

Teste de estabilidade química

A estabilidade química refere-se à capacidade do fármaco em manter a identidade molecular e a conformação espacial quando submetido à temperatura, umidade, luz e pH ambientais, sendo um teste importante e de fácil avaliação⁵⁹.

Resultados

1. Resultados obtidos nas tentativas da formulação das gomas

Tentativa 1: dia 13/08/2021, 1º dia

Na primeira tentativa foram usados os valores listados abaixo para a composição da formulação: ferripolimaltose - 1 mL por goma, glicerina - 68% (71,4 g), gelatina - 20% (21 g), sorbitol - 5% (5,2 g), metilparabeno - 0,1% (1,05 g), *Taste Plus Hidro*® - 0,6% (6,3 g), essência de uva - 3 gotas, corante roxo - 3 gotas, água destilada - 55,5 mL. (Tabela Teste 1).

Durante o processo de homogeneização dos componentes, sem o acréscimo do princípio ativo, observou-se a necessidade de ajustar a quantidade de água e gelatina, para evitar a formação de granulosidade.

Tentativa 2: dia 20/08/2021, 2º dia

Na segunda tentativa, ajustou-se a fórmula para uma escala menor, proporcional a duas gomas, sem acrescentar, nessa tentativa, o princípio ativo. A goma solidificou-se em dez minutos de resfriamento no freezer, de forma homogênea e sem granulosidade.

Nesta tentativa, utilizaram-se os seguintes componentes: ferripolimaltose - 1 mL por goma, glicerina - 1,76 g, gelatina - 0,7 g, sorbitol - 0,37 g, metilparabeno - 0,07 g, *Taste Plus Hidro*® - 1,78 g, essência de uva - 3 gotas, água purificada - 11,1 mL (sendo $1/3 = 3,7$ mL e o restante 7,4 mL).

Tentativa 3: dia 27/08/2021, 3º dia

Na terceira formulação, acrescentou-se o princípio ativo (ferripolimaltose). Observou-se que a coloração da goma ficou marrom escura e a goma não solidificou, mesmo permanecendo em refrigeração (freezer) por 25 minutos. Além disso, houve a quebra da goma ao ser retirada do molde.

Nesta tentativa, utilizaram-se os seguintes componentes: ferripolimaltose - 0,5 mL por goma, glicerina - 1,76 g, gelatina - 0,7 g, sorbitol - 0,37 g, metilparabeno - 0,07 g, essência de uva - 3 gotas, água destilada - 11,1 mL (sendo $1/3 = 3,7$ mL e o restante 7,4 mL).

Tentativa 4: dia 28/08/2021, 4º dia

Nesta tentativa, a concentração de gelatina foi alterada para 8% e a essência e o corante foram alterados para “morango”, como tentativa de melhorar a cor e o aspecto

geral. Com essas mudanças, notou-se que a cor e a consistência das balas apresentaram um aspecto mais agradável.

Nesta tentativa, utilizaram-se os seguintes componentes: ferripolimaltose – 1 mL por goma, glicerina - 1,8 g, gelatina - 0,96 g, sorbitol - 0,6 g, metilparabeno - 0,01 g, *Taste Plus Hidro®* - 0,012 g, essência de morango - 3 gotas, corante vermelho - 3 gotas e água destilada - 7,46 mL.

Tentativa 5: dia 03/09/2021, 5º dia

Nesta formulação, ajustou-se a concentração de gelatina para 9%, com o objetivo de atingir melhor consistência da goma e, ainda, utilizou-se o corante amarelo para melhorar o aspecto da cor. O molde novo da marca Shein foi utilizado e calibrado.

O teste foi dimensionado para seis gomas.

Nesta tentativa, utilizaram-se os seguintes componentes: ferripolimaltose – 1 mL por goma, glicerina - 1,8 g, gelatina - 1,08 g, sorbitol- 0,6 g, metilparabeno- 0,01 g, *Taste Plus Hidro®*- 0,012 g, essência de morango - 3 gotas, corante vermelho e corante amarelo - 4 gotas de cada, água destilada - 7,20 mL.

Tentativa 6: dia 03/09/2021, 5º dia

Nesta tentativa, chegou-se à conclusão de que o melhor aspecto da goma foi alcançado utilizando-se a essência de uva e o corante vermelho.

O teste foi dimensionado para seis gomas.

Nesta tentativa, utilizaram-se os seguintes componentes: ferripolimaltose – 1 mL por goma, glicerina - 1,8 g, gelatina - 1,08 g, sorbitol - 0,6 g, metilparabeno - 0,01 g, *Taste Plus Hidro®* - 0,012 g, essência de morango - 3 gotas, corante vermelho - 4 gotas, água destilada - 7,20 mL.

Tentativa 7: dia 10/09/2021, 6º dia

Para esta formulação, trocou-se o corante artificial por um corante natural feito à base de beterraba, mas o resultado foi uma característica mais viscosa. O motivo da troca do corante artificial para um corante natural foi agregar qualidade nutricional ao produto.

O teste foi dimensionado para seis gomas.

Nesta tentativa, utilizaram-se os seguintes componentes: ferripolimaltose- 1 mL por goma, glicerina - 1,8 g, gelatina - 1,08 g, sorbitol - 0,6 g, metilparabeno - 0,01 g, *Taste*

Plus Hidro® - 0,012 g, essência de uva - 3 gotas, corante natural - 4 gotas, água destilada - 7,20 mL.

Fórmula completa: dia 17/09/2021, 7º dia:

Neste dia, confeccionou-se a fórmula completa, conforme encontra-se transcrita na tabela da fórmula padrão (Tabela Fórmula Padrão) para o lote de todos os testes de garantia e controle de qualidade. Após a preparação, o lote foi mantido em geladeira por 24 horas. Concomitantemente, preparou-se 1 L de solução de saliva artificial para o teste de desintegração.

Testes de garantia e controle de qualidade: dia 18/09/2021, 8º dia

Retiraram-se as gomas do molde após permanecerem por meia hora fora da geladeira. Deu-se início aos testes organolépticos, de peso médio, de desintegração e de estabilidade. Para o teste de estabilidade das balas de goma, seis balas finalizadas foram mantidas em temperatura ambiente (~ 27°C–32°C) e outras seis balas finalizadas foram mantidas sob refrigeração em geladeira comum (~ 1°C–5°C) durante quinze dias.

2. Resultados dos testes de garantia e controle de qualidade

2.1 Peso médio de 10 gomas:

Peso Médio		
Quantidade	Peso	Padrão
1	0.9835 g	1 g
2	1.0499 g	1 g
3	0.9867 g	1 g
4	1.0097 g	1 g
5	1.0333 g	1 g
6	1.0379 g	1 g
7	0.9889 g	1 g
8	1.0511 g	1 g
9	1.0267 g	1 g
10	1.0195 g	1 g
Peso médio - 1,01872 – 1,87%		
Desvio padrão - < 0,925g e > 1,075g		

Balas de goma enriquecidas com ferripolimaltose para o tratamento da anemia ferropriva



Registro fotográfico da pesagem das balas de goma finalizadas, conforme disposto na Tabela 2.1.

2.2 Testes organolépticos

Odor: uva.

Textura: maleável, porém resistente.

Aspecto visual: lisa e brilhante.

2.3 Teste de desintegração

Foram utilizados dois meios diferentes para realizar o teste de desintegração da goma: 900 mL de soro fisiológico e 900 mL de saliva artificial.

A Tabela 2.3 apresenta os componentes e as quantidades utilizadas para a produção da saliva artificial.

Tabela 2.3. Componentes e quantidade da saliva artificial.

Saliva Artificial	
Fórmula para um litro	
Componentes (INCI)	Quantidade
Fosfato de sódio dibásico anidro (Sodium Phosphate)	1 g
Fosfato de sódio monobásico anidro (Sodium Phosphate)	1 g
Sorbitol (Sorbitol) 70%	50 g
Cloreto de potássio (Potassium Chloride)	1 g
Cloreto de sódio (Sodium Chloride)	1 g
Cloreto de magnésio hexahidratado (Magnesium Chloride)	1 g
Cloreto de cálcio dihidratado (Calcium Chloride)	1 g
Metilparabeno (Methylparaben)	2 g
Propilenoglicol (Propylene Glycol)	10 mL
Água purificada qsp (Aqua)	1 L

Vinte e quatro gomas finalizadas foram submetidas ao teste de desintegração, das quais 12 gomas foram imersas em solução de soro fisiológico (Figura 1) e 12 em solução de saliva artificial (Figura 2).

As gomas foram dispostas em seis cestos, sendo duas gomas dispostas em cada cesto (Figura 3).

As gomas imersas em saliva artificial permaneceram no desintegrador (Figura 4) por sete minutos, até a desintegração total das gomas. Em seguida, o aparelho foi completamente limpo e o segundo grupo de 12 gomas foi submerso em soro fisiológico, até a desintegração total das gomas (Figura 5).



Figura 1: Soro fisiológico



Figura 2: Saliva artificial



Figura 3: Cesto de desintegração

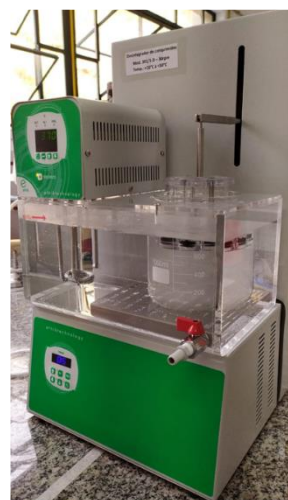


Figura 4: Desintegrador



Figura 5: Gomas desintegradas

Discussão

A anemia ferropriva é uma das anemias carenciais mais prevalentes no Brasil e seu tratamento consiste na suplementação oral de complexos de ferro e dieta contendo esse mineral essencial. Após verificar-se o fato de que as formas farmacêuticas disponíveis no mercado apresentam gosto marcante do ferro, concebeu-se a ideia de produzir uma goma enriquecida com ferripolimaltose, com sabor de uva, para conferir melhor adesão ao tratamento pela melhor palatabilidade ao usuário⁶⁰.

A escolha do molde correto é um dos cuidados importantes para a confecção da bala de goma, uma vez que proporciona maior exatidão da miligramagem do medicamento a cada unidade produzida, a uniformidade do peso e do tamanho das unidades, conquanto apresenta variações mínimas na dimensão das cavidades, e aparência final do produto, adequada à proposta deste trabalho^{61,62}.

Por isso, notou-se a necessidade de se utilizar moldes farmacêuticos profissionais fabricados em silicone. Encontrou-se no mercado o Grupo Fantasy, com variados moldes para balas de goma farmacêutica, porém em valores acima de R\$ 500,00⁶³.

Caso esses moldes não estejam disponíveis, o trabalho pode apresentar diversas dificuldades de confecção, como variação importante de peso médio padrão, quebra das balas ao serem retiradas do molde e aparência não uniforme. Esses fatores desqualificam o produto na garantia e no controle de qualidade, produzindo gastos desnecessários.

Em razão do custo dos moldes profissionais, optou-se por realizar este trabalho com o uso de um molde em silicone, não profissional, fabricado pela empresa chinesa Shein. O molde mostrou boas características de desempenho, boa flexibilidade para extração das balas e resistência a alterações de temperatura. Porém notou-se que o uso de um molde não profissional envolve mais etapas de trabalho para se atingir a correta miligramagem, tais como a pipetagem, com a quantidade exata da solução em cada cavidade (tratando-se de 70 unidades por formulação).

Para o teste de desintegração das balas de goma enriquecidas com ferripolimaltose, utilizaram-se dois meios diferentes de desintegração, devido às características de absorção das balas: a solução de saliva artificial e a solução de soro fisiológico.

Na literatura farmacêutica, verifica-se a utilização de diferentes meios para a desintegração de distintas formas farmacêuticas e medicamentos, entre os quais o meio ácido, básico, água, saliva artificial e fluido gástrico simulado. Por exemplo, para a

desintegração do bisacodil comprimidos utiliza-se solução ácida de ácido clorídrico 0,1 M e solução de bicarbonato de sódio 1,5%; no caso do estolato de eritromicina comprimidos, utiliza-se um fluido gástrico simulado; já para a desintegração do Maleato de dexclorfeniramina comprimidos, utiliza-se água a 37 °C^{64, 65}.

Para atenuar a cor marrom escuro, intensa, da ferripolimaltose, foi necessário o uso de corantes. Inicialmente, utilizou-se o corante vermelho. No entanto esse corante apresentou dois problemas, quais sejam, o corante não proporcionou a tonalidade vermelha desejada e, com base em artigos científicos sobre o tema, o corante com tonalidade vermelha pode causar anemia e aumento da incidência de glomerulonefrite (doença renal), o que constitui uma limitação não aceitável à eficácia das balas de goma⁶⁶.

Como alternativa ao corante vermelho, experimentou-se um corante natural à base de beterraba. No entanto observou-se uma incompatibilidade química com os demais elementos usados na composição das balas, que resultou em a goma ficar mais viscosa e com maior aderência ao contato. Isso porque a beterraba possui um pigmento vermelho com características polares, como betanina, que corresponde entre 75% e 95% dos pigmentos da raiz. Além disso, esse vegetal contém betalaínas, que são estáveis em pH 4 e 5 e razoavelmente estáveis em pH 5 a 7, mas instáveis em presença de luz e de ar. Por fim, verificou-se que a atividade de água e de oxigênio afetam a estabilidade dos pigmentos⁶⁷.

Corantes artificiais amarelos e roxos foram testados com a finalidade de alcançar a tonalidade semelhante ao da uva, assim como o sabor aproximado dessa fruta, para a bala de goma. O corante que melhor modificou a coloração marrom escuro da ferripolimaltose para um tom mais semelhante ao da uva foi o corante roxo¹¹. Assim, o corante artificial roxo apresentou a melhor qualidade final, comparado com os corantes vermelho e amarelo e com a beterraba, bem como não apresenta as limitações à eficácia das balas de goma, como no caso do corante vermelho. Por essas razões, o corante roxo foi a opção final para a produção das balas de goma.

A estabilidade das balas de goma enriquecidas com ferripolimaltose foi determinada por meio de testes de estabilidade. Por meio desses ensaios é possível definir-se o prazo de validade, as condições de armazenamento do produto e o material de embalagem que deve ser utilizado para que as características da formulação permaneçam inalteradas³⁹.

Para testar a estabilidade das balas de goma, seis balas finalizadas foram mantidas em temperatura ambiente ($\sim 27^{\circ}\text{C}$ – 32°C) e outras seis balas finalizadas foram mantidas sob refrigeração em geladeira comum ($\sim 1^{\circ}\text{C}$ – 5°C) durante quinze dias. O teste demonstrou que, em ambos os ambientes, as gomas apresentaram pouca perda de massa e pouca alteração nas características organolépticas, sugerindo um prazo mínimo de validade de quinze dias para as balas de goma, prazo em que as características físicas e químicas do produto permaneceram inalteradas³⁹.

Para preservar as características físico-químicas das balas de goma, verificou-se a necessidade de embalar as gomas individualmente em plástico adesivado transparente e, assim embaladas, acondicioná-las em um recipiente plástico maior, suficiente para conter 60 unidades.

Conclusão

A formulação apresentada é prática, de fácil administração e poderá proporcionar a desejada adesão ao tratamento da anemia ferropriva, podendo ser confeccionada em hospitais, farmácias de manipulação e indústrias, contribuindo, desta forma, para a melhoria da saúde pública por meio do tratamento da anemia ferropriva em crianças, mulheres em idade fértil, gestantes e idosos. Entretanto são necessários testes clínicos para avaliação da eficácia da fórmula.

Referências

1. Bogliolo GBF. Patologia geral. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 279.
2. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de Hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013, p. 59, 18-21.
3. Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [revista na internet], 2010 junho [acesso em 10 de maio de 2021]; vol. 32 (suplemento 2). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000062>.
4. World Health Organization. Diretriz da OMS sobre o uso de concentrações de ferritina para avaliar o estado de ferro em indivíduos e populações [Internet] Geneva: OMS; 2020 [acesso 2021 Mar 10]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>
5. Toblli J, Brignoli R. Complexo de polimaltose de hidróxido de ferro (III) na anemia por deficiência de ferro / revisão e meta-análise. Arzneimittelforschung [Internet] 2007 [acesso 2021 Mar 10] 57 (6A): 431-8. Disponível em: <https://doi:10.1055/s-0031-1296692>
6. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. Int J Pediatr [Internet] 2011 [acesso 2021 Mar 11] 2011:52452 Epub, 31 de outubro de 2011. Disponível em: <https://doi:10.1155 / 2011/524520>
7. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex. Arzneimittelforschung [Internet] 2007 [acesso 2021 Mar 11]. 57(6): 439-452. Disponível em: <https://doi: 10.1055/s-0031-1296693>
8. World Health Organization. Diretriz da OMS sobre o uso de concentrações de ferritina para avaliar o estado de ferro em indivíduos e populações [Internet]; Geneva: OMS; 2020. [acesso 2021 Mar 15]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>

9. Dexfer (ferripolimaltose) [Internet]. Valinhos: Myralis Indústria Farmacêutica Ltda; 2021. [acesso 2021 Mar 29]. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/dexfer/bula>
10. Ferripolimaltose [Internet]. Valinhos: Eurofarma Laboratórios S.A; 2017. [acesso 2021 Mar 29]. Disponível em: <https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2017/12/dexfer-oral-gotas-bula-profissional-saude-eurofarma.pdf>
11. Noripurum [Internet]. Jaguariúna: Takeda Pharma Ltda; 2019. [acesso 2021 Mar 29]. Disponível em: https://www.takeda.com/4ab394/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/nogt_1217_0919vp.pdf
12. Ferripolimaltose [Internet]. Rio de Janeiro: Farmoquímica S/A; 2019. [acesso 2021 Mar 29]. Disponível em: <https://www.fqmgrupo.com.br/fqmfarma/uploads/attachment/18997869185e4be366dad8b.pdf>
13. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD et al. Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study [Internet] J Matern Fetal Neonatal Med 2011 [acesso 2021 Mar 11] 24:1-6. Page 9. 25 Novembro de 2011 Epub 2011, 23 de agosto; 24 (11): 1347-52. Disponível em: <https://doi:10.3109/14767058.2011.599080>
14. Lira PIC, Ferreira LOC. Epidemiologia da anemia ferropriva. In: Kac, G, Sichieri R, & Gigante DP, orgs. Epidemiologia nutricional [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ/Atheneu, 2007 [acesso 2021 Abril 27] pp. 297-323. ISBN 978-85-7541-320-3. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/rrw5w/pdf/kac-9788575413203-20.pdf>.
15. De Santis, G C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet] Artigo em Português | LILACS | ID: biblio-102576852(3)jul.-set [Internet] 2019 [acesso 2021 Mar 12]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1025768>
16. Briguglio, M et. al. O papel central do ferro na nutrição humana: do folclore à medicina contemporânea [Internet] Nutrients 2020 [acesso 2021 Mar 12] 12 (6), 1761. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12061761>

17. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase [Internet] Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo, Set./Out. 2008 [acesso 2021 Mar 15] vol.30 no.5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>
18. Kohgo, Y., Ikuta, K., Ohtake, T. *et al.* Metabolismo do ferro no corpo e fisiopatologia da sobrecarga de ferro [Internet] Int J Hematol 88, 7–15 (2008) [acesso 2021 Mar 15] Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0120-5>
19. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, Brittenham G, Fairweather-Tait S, Hurrell RF, McArdle HJ, Raiten DJ. Biomarcadores de Nutrição para o Desenvolvimento (BOND) [Internet] Iron Review The Journal of Nutrition Volume 148, Issue suppl 1, June 2018 [acesso 2021 Mar 15] Pages 1001S – 1067S. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/nxx036>
20. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [Internet] jun. 2010 [acesso 2021 Mar 16] v. 32, n. 1, pp.08-17. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010005000050>
21. Araújo, CAB. Metabolismo do Ferro, Novas Ferramentas de Diagnóstico e Terapêutica das Patologias Associadas [Internet] Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia. 2017 [acesso 2021 Mar 16]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36102/1/MICF_Catarina_Araujo.pdf
22. Spezia J, Carvalho LFS, Camargo Filho, MFA, Furman, AE; Utiyama, SRR; Henneberg, R. Prevalence of anemia in schools of the metropolitan region of Curitiba, Brazil. Hematology, Transfusion And Cell Therapy [Internet] abr. 2018 Elsevier BV [acesso 2021 Mar 16] v. 40, n. 2, p. 151-155. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2017.11.0>
23. Wang L, Trebicka E, Fu Y, Ellenbogen S, Hong CC, Babitt JL, et al. The bone morphogenetic protein-hepcidin axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease [Internet] Inflamm Bowel Dis 2012 [acesso 2021 Mar 17] 18:112-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21675>

24. Antunes SA, Vilela RQ, Vaz JD, Canziani ME. Pentoxifylline does not alter the concentration of hepcidin in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis [Internet] *Int J Artif Organs* 2014[acesso 2021 Mar 17] 37:521-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5301/ijao.5000340>
25. Pantopoulos K, Katsarou A. Hepcidina Terapêutica. *Pub Med* [Internet] Novembro de 2018 [acesso 2021 Mar 17] 11 (4) PMID: 30469435. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30469435/doi:10.3390/ph11040127>
26. Lorenzi TF. Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 168-171
27. Vicari P, Figueiredo MS. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro [Internet] *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010 [acesso 2021 mar 18] vol. 32, suppl. 2, pp.29-31. Epub May 14, 2010. ISSN 1516-8484. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000048>
28. Braunstein EM. Avaliação da anemia. Manual MSD [Internet] 2019 [acesso 2021 Mar 18] Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/abordagem-ao-paciente-com-anemia/avalia%C3%A7%C3%A3o-da-anemia>
29. Silverthorn DU. Fisiologia humana uma abordagem integrada. 5a ed. Porto Alegre: Artamed; 2010. 708 p.
30. Antunes AS, Canziani MEF. Hepcidina: um importante regulador do metabolismo de ferro na doença renal crônica [artigo de revisão] [Internet] São Paulo (SP): Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo 2016 [acesso 2021 Mar 19] Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160053>
31. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* [Internet]. 2016 [acesso 2021 Mar 23]. 387(10021):907-16. Disponível em: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi:10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
32. Parkin PC, DeGroot J, Maguire JL, Birken CS, Zlotkin S. Severe iron-deficiency anaemia and feeding practices in young children [Internet]. *Public Health Nutr.* 2016 [acesso 2021 Mar 23]. 19(4):716-22. Disponível em: <https://doi:10.1017/S1368980015001639>

33. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2013 [acesso 2021 Mar 23]; 1(1):e16-e25. Disponível em: [https://doi:10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi:10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
34. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob Health*. [Internet]. 2013 [acesso 2021 Mar 23]; 1(2): 77-86. Disponível em: [https://doi: 10.1016 /S2214-109X \(13\) 70046-9](https://doi: 10.1016 /S2214-109X (13) 70046-9)
35. Cembranel F, Dallazen C, González-Chica DA. Efetividade da suplementação de sulfato ferroso na prevenção da anemia em crianças: revisão sistemática da literatura e metanálise. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2013 [acesso 2021 Mar 23]; 29(9):1731-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00152312>
36. World Health Organization. Nutritional anaemias: tolls for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization [Internet] 2017 [acesso 2021 Mar 23]. p. 1-83. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/9789241513067-eng.pdf?sequence=1>
37. Lúcio CCG, Oliveira IFR. Bala de gelatina sabor maracujá enriquecida com *Bacillus coagulans* [Internet]. 2018 [acesso 2021 Mar 24]. Disponível em: https://www.ifsudestemg.edu.br/documentos-institucionais/unidades/riopomba/departamentos-academicos/ciencia-e-tecnologia-de-alimentos/ciencia-e-tecnologia-de-alimentos/2018/bala_de_gelatina_sabor_maracuj_enriquecida_com_baacillus_coagulans.pdf
38. Silva RR. Efeito da utilização de gomas na viscosidade e nas características sensoriais de *shake* à base de farinha de banana verde. [artigo]. Alfenas: Universidade Federal de Alfenas. 2018. [acesso em 2021 Maio 09]. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-67232018000100601&lng=pt&tlng=pt

39. Borges RMR. Estudos de estabilidade e aceitabilidade de gomas orais de prednisolona. [Dissertações de mestrado e teses de doutoramento]. Covilhã: Universidade da Beira interior Ciências da saúde; 2019. 176 p. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8750/1/6825_14479.pdf
40. Aglio TC. Determinação de peso médio, desintegração e teor de cápsulas de hidroclorotiazida manipuladas em farmácias magistrais. [Internet]. 2016 [acesso 2021 Abril 17]. Disponível em: <https://www2.ufjf.br/farmacia//files/2015/04/TCC-THARCILLA-DE-CASTRO-AGLIO.pdf>
41. Simch FH. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. [Internet]. 2013 [acesso 2021 Abril 17]. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/35165/RelatorioEstagioFinal.pdf.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
42. Pires MGT, Assis LL, Gomes CLA, et al. Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo Carvedilol. [Internet]. 2017 [acesso 2021 Abril 17]. Disponível em: <file:///C:/Users/Jonathan/Downloads/511-Texto%20do%20artigo-2493-2-10-20170508.pdf>
43. Farmacopeia Brasileira 6a edição. FB6-Insumos farmacêuticos e especialidades [Internet] [acesso em 2021 Maio 17] págs: 67 a 70. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>
44. Janaína AS. Dissolução de comprimidos: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam [Internet]. 2013 [acesso em 2021 Maio 03]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7772/2/8.pdf>
45. Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica [Internet]. 2003 [acesso 2021 Setembro 05]. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/publico/Marcolongo_Raquel.pdf
46. Chorilli M, Souza AA, Corrêa F, Salgado HRN. Estudo do perfil de dissolução dos medicamentos de referência genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula [Internet]. 2010 [acesso 2021 Maio 02]. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/72218/2-s2.0-78649873477.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

47. Farmacopeia Brasileira 6a edição. FB6-Insumos farmacêuticos e especialidades [Internet] [acesso em 2021 Maio 01] págs: 561 e 562. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7987json-file-1>
48. Costa ALO, Enéas PCR, Miranda TA, et al. Cinética de dissolução in vitro para comprimidos de derivados de ácido micofenólico. [Internet] 2013 [acesso 2021 Maio 04]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/jVWS8tvNfqw3BpmLkwgbK3z/abstract/?lang=pt>
<https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100008>
49. Amaral LFB. Avaliação da Eficácia Antimicrobiana do Monoéster De C-8 Xilitol Como Alternativa Conservante Para Produtos Cosméticos [Internet]. 2010 [acesso 2021 Maio 06]. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/311649/1/Amaral_Lilian_FerreiraBarbosa_M.pdf
50. Ramos SVV. Validação da Metodologia Analítica Aplicada ao Controle da Qualidade Microbiológica de Formas Farmacêuticas Líquidas e Determinação da Eficácia dos Conservantes [Internet]. 2010 [acesso 2021 Maio 06]. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/2917/1/arquivo1183_1.pdf
51. Alves MFB. Ensaio de Eficácia de Conservantes [Internet]. 2018 [acesso 2021 mar 07]. Disponível em: https://run.unl.pt/bitstream/10362/52586/1/Alves_2018.pdf
52. Souza VS. Avaliação do Sistema Conservante Frente A Ação Microbiológica Em Preparações Farmacêuticas [Internet]. 2017 [acesso 2021 Maio 07]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/25624/2/viviane_silva.pdf
53. Amaral R, Souza J, Conceição E, et al. Guia de microbiologia: Controle Microbiológico na Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. [Internet]. 2015 [acesso 2021 Maio 08]. Disponível em: <http://superaparque.com.br/upload/20160516-100554-GuiaMicrobiologia.pdf>

54. Oliveira WC. Avaliação da eficácia conservante em gel de babosa para a farmácia escola Manoel Casado de Almeida. [Internet]. 2019 [acesso 2021 Maio 08]. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/riufcg/8342/WALDINEA%20COSME%20DE%20OLIVEIRA%20-%20%20TCC%20FARM%C3%81CIA%20%202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
55. Costa LVM. Perfil de resistência a antimicrobianos de estirpes de *Escherichia coli* isoladas de amostras de água destinada ao consumo. [Internet] 2017 [acesso 2021 Junho 22]. Disponível em: <https://www2.ufjf.br/farmacia/wp-content/uploads/sites/161/2015/04/TCC-L%C3%ADvia-Vanessa-Machado-Costa.pdf>
56. Almeida MVS. Perfil etiológico de cocos gram positivos isolados de cultura de vigilância epidemiológica de resistência [Internet] 2016 [acesso 2021 Junho 22]. Disponível em: https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/3567/1/PerfilEtiol%C3%B3gicoCocos_Almeida_2016.pdf
57. Galetti R. Mercado de Assuntos Regulatórios para Farmacêuticos [Internet] 2010 [acesso 2021 Junho 22]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-06102010-154221/publico/Dissertacao1.pdf>
58. Merk. Produtos para pH-indicator strips [Internet] 2021 [acesso 2021 Setembro 08]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/products/analytical-chemistry/photometry-and-rapid-chemical-testing/ph-test-strips-paper-readers-and-accessories#pH-tests-in-turbid-and-colored-solutions>
59. Veiga F. Estabilidade de Medicamentos [Internet] 2005 [acesso 2021 Setembro 05]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/eventos/2005/impacto_qualidade/ESTABILIDADEINFARMED.pdf
60. Souza FP. Tratamento da Anemia ferropriva por via oral. São José do Rio Preto; Academia de Ciência e tecnologia; 2015. 11 p. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_ferropriva/29.pdf

61. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília, 9 out. 2007.[Internet] [acesso 2021 Outubro 01]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html
62. Almeida JF. A evolução do conceito da qualidade na indústria farmacêutica [Internet] 2007 [acesso 2021 Outubro 01]. Disponível em: <http://arquivo.fmu.br/prodisc/farmacia/jfa.pdf>
63. Grupo Fantasy. Indústria de fabricação de moldes profissionais para goma [Internet] 2001[acesso 2021 Outubro 01]. Disponível em: <https://grupofantasy.commercesuite.com.br/empresa>
64. Farmacopeia Brasileira 6a edição. FB6-Insumos farmacêuticos e especialidades [Internet] [acesso em 2021 Outubro 15] págs.: 251,778,1067. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7987json-file-1>
65. Bonvini B, Soares AK, Farias MMAG, et al. Mensuração do potencial erosivo de balas dissolvidas em água e saliva artificial. [Internet] 2016 [acesso em 2021 Outubro 17]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rounesp/a/y9NLBq9XL4gwGCg9x9nftGn/?lang=pt#>
<https://doi.org/10.1590/1807-2577.14015>
66. Souza RM. Corantes naturais alimentícios e seus benefícios à saúde [Internet]. 2012 [acesso 2021 Outubro 18]. Disponível em: <http://www.uezo.rj.gov.br/tccs/ccbs/Rosilane%20Moreth%20de%20Souza.pdf>
67. Cuchinski AS, Caetano J, Dragunski DC. Extração do corante da beterraba (Beta Vulgaris) para utilização como indicador ácido-base. [Internet] 2010 [acesso 2021 Outubro 18]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eq/a/kSTb7kgsBdwcrx5YgPNj6Cg/?lang=pt&format=pdf>