

Desenvolvimento de suplemento alimentar em goma soft para a melhora do raciocínio, cognição e performance física

Amanda Bispo da Rocha, Ana Gabriela Chaim Silva, Carla Daniele Vieira, Marcus Vinícius Alves Barros, Vitória Christine de Souza Silva, Alexandre Duarte Baldin, Antonio Cesar Teixeira de Toledo, Juçara Noeli da Silva, Érika Simone Lopes, Erivelto Luis Chacon, Helena Torres Meirelles, Jhonattan Gustavo Pampero, Natalia Castanha da Silva, Tania Mara dos Santos, Vanessa Domingues Ramalho, Humberto Moreira Spindola*

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

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

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

Artigo Original

Resumo

O uso de medicamentos para a melhora da performance física e mental está cada vez mais popular no mundo, bem como no Brasil. Diante deste cenário, marcas brasileiras trazem alternativas de suplementos nootrópicos para aumentar a capacidade cerebral a fim de obter o aprimoramento cognitivo. Neste estudo, foi desenvolvido uma formulação na forma farmacêutica em goma soft, enriquecida com vitaminas e aminoácidos (Vitaminas B3, B6, B12, L-triptofano, L-tirosina, L-carnitina) que garantem o aumento das habilidades cognitivas. A metodologia aplicada foi baseada nas fases do desenvolvimento de um produto farmacêutico aplicado ao projeto de trabalho de conclusão de curso, sendo estas fases: *Etapa de pré-formulação, Etapa de formulação e Etapa de qualidade da fórmula*. Esta metodologia fundamenta os principais fatores que afetam o desenvolvimento de uma fórmula (testes organolépticos, peso médio, pH, desintegração, umidade, identificação de vitamina B3 e estudo de estabilidade) garantindo a qualidade do processo e diagnósticos preliminares durante o processo de pesquisa e desenvolvimento. Conclui-se que a

fórmula estudada possui melhor adesão ao público devido a proposta de uma nova forma farmacêutica, mantendo estabilidade perante os testes de qualidade farmacopeicos.

Palavras-chaves: desenvolvimento, fórmula, cognitivo, qualidade, performance física e mental.

Development of soft gum food supplement for improving thinking, cognition and physical performance

Abstract

The use of drugs to improve physical and mental performance is increasingly popular in the world, as well as in Brazil. Given this scenario, Brazilian brands bring nootropic supplement alternatives to increase brain capacity in order to obtain cognitive enhancement. In this study, a formulation was developed in soft gum pharmaceutical form, enriched with vitamins and amino acids (Vitamins B3, B6, B12, L-tryptophan, L-tyrosine, L-carnitine) that guarantee the increase of cognitive abilities. The methodology applied was based on the phases of the development of a pharmaceutical product applied to the course completion work project, these phases being: pre-formulation phase, formulation phase, and formula quality phase. This methodology bases the main factors that affect the development of a formula (organoleptic tests, mean weight, pH, disintegration, humidity, vitamin B3 identification and stability study) guaranteeing the quality of the process and preliminary diagnosis during the research and development process. It is concluded that the formula studied has better adherence to the public due to the proposal of a new pharmaceutical form, while maintaining stability under the pharmacopeial quality tests.

Keywords: development, formula, cognitive, quality, physical and mental performance.

Introdução

O déficit cognitivo muitas vezes está relacionado como o principal sintoma de distúrbios como a Dislexia, Discalculia e TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade), fatores estes que estão atrelados à infância como uma deficiência neurobiológica² impedindo o neurodesenvolvimento¹. Além disso, existe a relação entre o avanço da idade e as demências degenerativas das quais apresentam um déficit cognitivo significativo. Porém, há outras vertentes que destacam este sintoma em outros quadros do desenvolvimento humano³. Avalia-se que o déficit cognitivo também pode ser identificado na fase adulta como um declínio cognitivo multifatorial (TRILICO, 2021)⁴. O declínio cognitivo é identificado pela capacidade reduzida da performance mental e física em diferentes funções, como a diminuição da percepção, atenção, memória, linguagem e

habilidades executivas; podendo ser causado por efeitos colaterais de medicamentos, alterações endócrinas e/ou metabólicas e infecções, como o COVID-19⁵.

De acordo com Zhou et al⁶ foi possível analisar os impactos do COVID-19 nas funções cognitivas de pacientes recuperados e sua relação com os perfis inflamatórios. As funções cognitivas de todos os Indivíduos foram avaliadas por meio de testes neuropsicológicos *on-line*, incluindo o *Trail Making Test (TMT)*, o *Sign Coding Test (SCT)*, o *Continuous Performance Test (CPT)* e *Digital Span Test (DST)*. Os achados indicaram que existem deficiências cognitivas mesmo em pacientes recuperados de COVID-19 e podem estar possivelmente ligadas aos processos inflamatórios subjacentes.

Chodzko-Zajko WJ⁷ e Schuit AJ⁸ avaliaram que alguns fatores de risco podem aumentar a predisposição de um indivíduo ao baixo desempenho de cognição. Dentre esses fatores destacam-se idade, gênero, histórico familiar, trauma craniano, nível educacional, tabagismo, etilismo, estresse mental, aspectos nutricionais e socialização. Mais recentemente fatores que podem ser revertidos ou atenuados pelo exercício físico, tais como as doenças crônico-degenerativas, hipercolesterolemia e aumento na concentração plasmática de fibrinogênio e o sedentarismo, estão sendo associados ao maior risco de declínio cognitivo.

Glasberg J et al⁹ identifica que a síndrome de Burnout apresenta-se como um caso clínico patológico em consequência da extrema fadiga, exaustão e estresse do indivíduo.

“Trata-se da publicação do resultado de uma pesquisa realizada com oncologistas, com o intuito de detectar a prevalência do burnout por meio do Maslach Burnout Inventory e as variáveis que se relacionam com a sua presença, investigadas por meio de um questionário. Utilizando o rigoroso critério de interpretação dos resultados (Ramirez), concluíram que 7,8% desses médicos apresentam a síndrome e que aqueles que possuem um hobby, que realizam atividades físicas, que têm mais idade e que seguem alguma religião possuem menos risco de desenvolver a síndrome.” (MILLAN, L. 2007)¹⁰

Visto que o declínio cognitivo pode estar presente na vida adulta em viés de diversas causas, a busca pelo melhoramento da cognição permanece em pauta nos diferentes grupos sociais, buscando alternativas de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos; inclusive em indivíduos saudáveis.

“O MCF (melhoramento cognitivo farmacológico) é uma das formas mais discutidas atualmente na comunidade científica e nos meios de comunicação, e seu impacto e as problemáticas neuroéticas que apresenta são mais evidentes do que o melhoramento cognitivo não associado a fármacos. Tendo em conta as citadas definições, pode-se assumir o MCF como o uso de fármacos por parte de indivíduos saudáveis com vistas ao aumento de determinadas capacidades cognitivas sem que haja necessidade médica.” (OLIVEIRA, R.; NUNES, R)¹¹.

“O MCNF (melhoramento cognitivo não farmacológico) está associado à ideia de que as capacidades cognitivas podem ser mantidas ou até melhoradas com nutrição adequada, atividade física regular, higiene do sono e descanso apropriados, além de várias formas de meditação e yoga ou mesmo com o uso de mnemônicas e outros sistemas de memorização. Estão ainda associados a este conceito, por exemplo, o uso de outros métodos não invasivos, como o treino computadorizado (por meio de jogos apropriados).” (OLIVEIRA, R.; NUNES, R)¹¹.

Com base nas citações, conclui-se que a melhora da cognição por meio farmacológico está em constante busca entre os indivíduos. Sendo assim, os fármacos são as primeiras opções de escolha, em decorrência da eficácia e resposta rápida à melhora da cognição. Geralmente são associados ao MCF (melhoramento cognitivo farmacológico) o metilfenidato (Ritalina), compostos de anfetamina-dextroanfetamina/sais de várias anfetaminas e o modafinil (Provigil)^{12,13}; compostos estes que podem trazer maiores efeitos adversos¹¹. Portanto, a terapêutica por meio de vitaminas e aminoácidos apresentam-se alternativas menos agressivas e eficazes. GAY, O. (2011)¹⁴ afirma em um estudo, realizado com ratos de diferentes idades, o perfil terapêutico do complexo B (B1, B6 e B12), do qual apresenta-se promissório no quadro clínico de cognição.

“As terapias com vitaminas têm sido amplamente utilizadas em neurologia para o tratamento de neurites ou correção de déficits metabólicos. Em Cuba, o preparado vitamínico Compvit® é produzido há alguns anos, que contém as vitaminas B1, B6 e B12. O ácido orótico, também chamado de vitamina B13, é um produto natural que apresentou ações nootrópicas em estudos com animais jovens e idosos que apresentam comprometimento cognitivo.” GAY, O. (2011)¹⁴

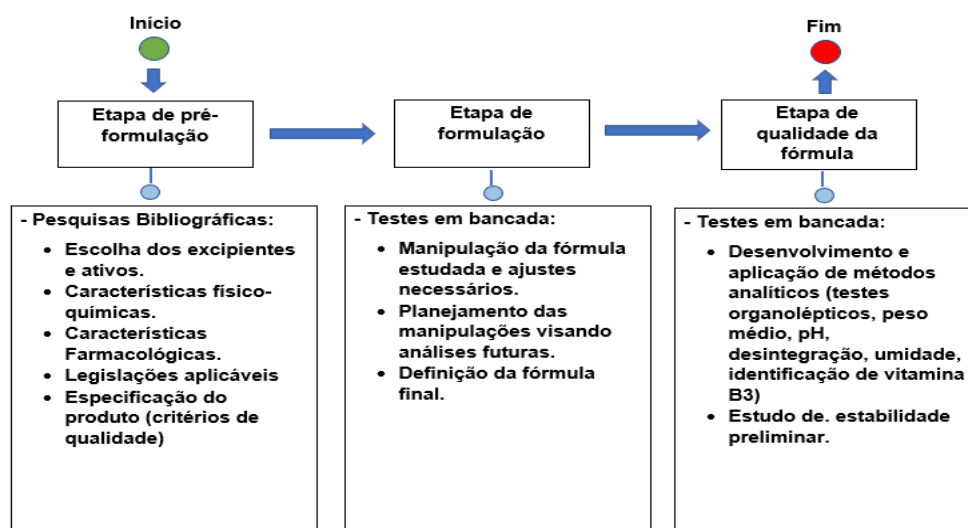
Além disso, a suplementação de aminoácidos na dieta de indivíduos mostra que há benefícios na atividade cerebral, obtendo melhora na função física e cognitiva. MEIRELLES, R.¹⁵ afirma que a alimentação das células nervosas é feita por aporte de glicose e oxigênio; e sua transmissão e modulação das mensagens químicas entre os neurônios são de responsabilidade dos aminoácidos e peptídeos. Portanto, cabe afirmar que aminoácidos como L-triptofano, L- tirosina e L-carnitina auxiliam nos sintomas de estresse, cansaço físico e mental por meio da modulação de neurotransmissores do bem-estar, como a serotonina¹⁵.

Desta forma, neste presente estudo avaliou que o domínio de cognição está relacionado com a boa regulação destas vitaminas e aminoácidos. Em viés disso, visto que as opções existentes no mercado são em cápsulas duras, a fórmula proposta busca trazer uma melhor atratividade ao público, bem como a melhor adesão à suplementação alimentar por meio de nootrópicos para a melhora da capacidade física e mental de forma saudável. Portanto, avaliou-se a combinação destes componentes mencionados em uma bala de gelatina como suplemento alimentar.

Método

A metodologia aplicada segue um fluxograma (**Fluxograma 1.** Fluxograma das fases de Desenvolvimento do produto farmacêutico aplicado ao Trabalho de conclusão de curso) do qual foi estudado e baseado nas fases do desenvolvimento de um produto farmacêutico adaptado ao projeto de trabalho de conclusão de curso. Esta metodologia fundamenta as boas práticas de desenvolvimento de produtos segundo L.D Moreto e Calixto J.²² em que apresenta os principais fatores que afetam o desenvolvimento de uma fórmula garantindo a qualidade do processo e diagnósticos preliminares durante o processo de pesquisa e desenvolvimento.

Fluxograma 1. Fluxograma das fases de desenvolvimento do produto farmacêutico aplicado ao Trabalho de Conclusão de Curso.



Adaptado de Boas Práticas de desenvolvimento de produtos, Volume 4; Lauro D. Moretto; Jair Calixto.

● Etapa de pré-formulação

Nesta etapa foram realizadas pesquisas bibliográficas das propriedades físico-químicas dos aminoácidos e vitaminas isoladamente, e combinados com os excipientes, no objetivo de gerar informações e resultados úteis sobre a fórmula, a fim de desenvolvê-la de maneira segura, eficaz e estável. Os parâmetros de aceitabilidade da fórmula foram postos em uma tabela, sendo estes parâmetros classificados como “compatível” ou “não compatível”. O parâmetro de aceitabilidade de cada insumo ativo foi definido a partir da afinidade com a água, visto que a forma farmacêutica escolhida para o projeto possui um alto teor de água em sua fórmula (**Tabela 1**. Solubilidade dos ativos selecionados).

Tabela 1. Solubilidade dos ativos selecionados

Ativo	Solubilidade	Ativo + Excipientes
Vitamina B3	Hidrossolúvel ¹⁷	Compatível
Vitamina B6	Hidrossolúvel ¹⁷	Compatível
Vitamina B12	Hidrossolúvel ¹⁷	Compatível
L-carnitina	Hidrossolúvel ¹⁷	Compatível
L-tirosina	Hidrossolúvel ¹⁷	Compatível
L-triptofano	Hidrossolúvel ¹⁷	Compatível

Adaptado de Nicotinic acid; Pyridoxine; Cobalamin; L-carnitine; L-Tyrosine; L-tryptophan. Pubchem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 02 de outubro de 2022.

Além do estudo das propriedades físico-químicas dos ativos, foi estabelecido as especificações do produto seguindo as diretrizes do Guia ICH Q8 (R1) sobre

Desenvolvimento de Produtos, uma vez que ele contribui para a qualidade do produto acabado evitando eventuais falhas de desempenho, bem como para atender as necessidades do paciente. Os elementos aplicados à especificação do produto foram: Concentração do Insumo Farmacêutico Ativo e dos Excipientes Aplicados à Forma Farmacêutica, Características Farmacológicas e Critérios de Qualidade do Produto.

De modo geral, os elementos do projeto foram conduzidos por meio da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 243 de julho de 2018, do qual dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares, desta forma atribuindo para as definições das Concentrações do Insumo Farmacêutico Ativo e dos Excipientes de acordo com as seguintes citações: INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 28, DE 26 DE JULHO DE 2018 (Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.); RESOLUÇÃO RDC N.º 269, DE 22 DE SETEMBRO DE 2005 (Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada ‘IDR’ de proteína, vitaminas e minerais); RDC N. 45, DE 03 DE NOVEMBRO DE 2010 (Dispõe sobre aditivos alimentares autorizados para uso segundo as Boas Práticas de Fabricação); RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 239, DE 26 DE JULHO DE 2018 (Estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares).

As Características Farmacológicas foram embasadas em estudos apresentados na introdução deste artigo. Por fim, a Qualidade do Produto foram fundamentados de acordo com publicações farmacotécnicas voltadas para a etapa de qualidade, junto ao código oficial do farmacêutico do país - a Farmacopeia Brasileira - onde se estabelecem os requisitos mínimos de qualidade para insumos farmacêuticos, medicamentos e produtos para a saúde, desta forma estabelecendo as especificações do produto acabado.

- **Etapa de formulação**

Após o delineamento do projeto na fase de pré formulação, foram realizados testes em bancada com os excipientes e ativos pré-selecionados durante o estudo das propriedades físico-químicas da fórmula. As matérias-primas selecionadas foram estudadas durante a manipulação até chegar na forma farmacêutica desejada (**Tabela 2.** Fórmulas manipuladas na etapa de bancada)

Tabela 2. Fórmulas manipuladas na etapa de bancada

Matéria-prima	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Colágeno			X
Gelatina			X
Pectina	X		
Ágar		X	
Ácido tartárico	X	X	X
Ácido cítrico	X	X	X
Benzoato de sódio	X	X	X
Xilitol	X	X	X
Sorbitol	X	X	X
Corante	X	X	X
Flavorizante	X	X	X
Vitamina B3 (99,59%)	X	X	X
Vitamina B6 (99,99%)	X	X	X
Vitamina B12 (99,58%)	X	X	X
L-carnitina (99,50%)	X	X	X
L-tirosina (98,84%)	X	X	X
L-triptofano (99,45%)	X	X	X
Cafeína	X		

As fórmulas manipuladas apresentaram algumas características que alteraram o produto definido no escopo, levando ao apontamento de dados importantes sobre as fórmulas. Na Fórmula 1 apresentaram duas problemáticas, o uso da pectina e da cafeína; a pectina ofereceu ao produto uma textura de geleia e a cafeína não incorporou de forma efetiva aos demais componentes da fórmula devido a sua lipossolubilidade. Na Fórmula 2, foi retirado a cafeína e houve a substituição da pectina por ágar; a fórmula foi efetiva quanto a incorporação dos excipientes e ativos bem como a forma farmacêutica de goma soft, porém a estabilidade do produto não apresentou boa performance nos testes de qualidade. Com as substituições e ajustes de concentração dos excipientes e ativos, a Fórmula 3 apresentou a melhor estabilidade durante toda a etapa de manipulação e qualidade, sendo definida conforme a Tabela 3. Fórmula goma soft.

Tabela 3. Fórmula goma soft

Material	Conc. mg/g	Conc. mcg/g	quantidade	unidade
Colágeno	0,020	_____	6,000	G
Gelatina	0,090	_____	9,000	G
Ácido tartárico	0,030	_____	0,300	G
Ácido cítrico	0,008	_____	0,800	G
Benzoato de sódio	0,001	_____	0,100	G
Xilitol	0,050	_____	5,000	G
Sorbitol	0,200	_____	20,000	G
Corante	QS	_____	QS	_____
Flavorizante	QS	_____	QS	_____
Vitamina B3 (99,59%)	16,004	_____	1,607	G
Vitamina B6 (99,99%)	1,299	_____	0,130	G
Vitamina B12 (99,58%)	_____	2,39	0,241	G
L-carnitina (99,50%)	39,999	_____	4,020	G
L-tirosina (98,84%)	124,093	_____	12,555	G
L-triptofano (99,45%)	125,022	_____	12,555	G
Água Purificada QSP	0,276	_____	27,692	G
Quantidade manipulada	_____	_____	100	G

- **Etapa de qualidade da fórmula**

Após a conclusão das etapas anteriores, foram aplicadas as metodologias analíticas preconizadas no compêndio oficial reconhecido pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) - a Farmacopeia Brasileira. Visto que se trata de uma nova forma farmacêutica que não é citada no compêndio, os métodos analíticos foram estudados e

adaptados ao projeto com o auxílio de outras metodologias farmacotécnicas. Desta forma, os resultados dos testes foram postos em uma tabela (**Tabela 4**. Especificação goma soft) e comparado com as informações definidas na etapa de pré formulação (especificação do produto acabado) que são pertinentes ao controle de qualidade, assegurando sua segurança e eficácia.

Tabela 4. Especificação goma soft

Teste	Especificação	Equipamento	Método
Organoléptico	Bala de gelatina de textura macia, com ausência de materiais estranhos, brilhante, com odor e paladar agradáveis.	Controle visual	Controle visual
Peso médio	Aceitável a variação de $\pm 7,5\%$ para a média acima de 300mg. Sendo no máximo 2 massas individuais que desviam da massa média em 7,5% e nenhuma desvia mais que 15%	Balança analítica Shimadzu Modelo ATY224	Farmacopeia brasileira ¹⁶

pH	pH $4,0 \pm 1,0$	pHmetro Modelo Mpa-210 MS Tecnopon Instrumentação	Associação Nacional das Farmácias. Formulário Galénico, 2007 ¹⁸
Desintegração	Não mais que 30 minutos em água.	Desintegrador EthikTecnology Modelo 301/1D	Farmacopeia brasileira ¹⁶
Umidade	Perda de umidade até 10%.	Estufa Spencer Scientific Modelo 400ND	JESUS, J. 2020. ¹⁹
Identificação de vitamina B3 por Cromatografia de camada delgada	Positivo. A mancha da solução referência deve estar similar em posição e aspecto em relação a solução amostra.	Placa de sílica F254; solventes; cuba cromatográfica; câmara UV 254nm; estufa.	MEDITSIINILIN E, K. 2015. ²⁰

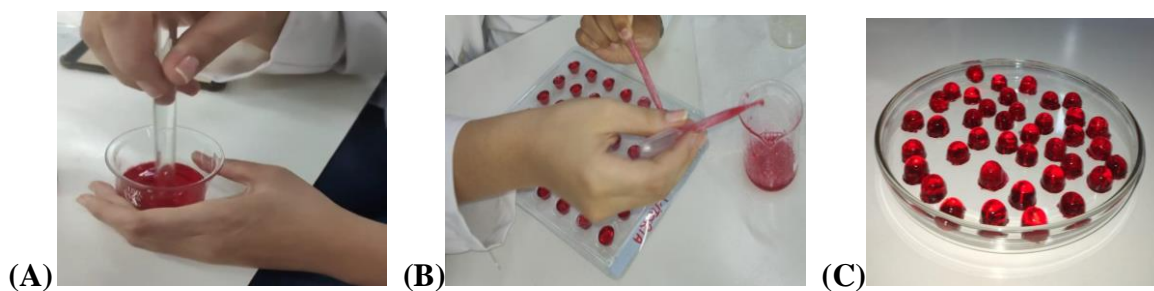


Figura 1. Incorporação das matérias-primas (A), envase das gomas (B) e fórmula finalizada (C).

O estudo de estabilidade proposto neste estudo foi o de estudo preliminar (Tabela 5). Estudo de estabilidade preliminar aplicado à goma soft), do qual é aplicado na fase de desenvolvimento do produto logo após sua prototipagem em bancada. Com isso, o seu objetivo é avaliar a estabilidade da fórmula quanto aos seus aspectos físico-químicos e organolépticos empregando condições extremas de temperatura no objetivo de acelerar quaisquer interações e sinais que podem comprometer a estabilidade da fórmula. Além disso, o estudo preliminar estabelece um curto período para a realização dos testes, apenas para auxiliar na resolução de eventuais problemas da fórmula. (ANVISA, 2020)²¹. Desta forma, foram realizados os testes físico-químicos no Tempo 0 (logo após a manipulação da fórmula) e no Tempo 15 (testes realizados após quinze dias corridos à exposição do protótipo nas condições de estabilidade definidas).

Tabela 5. Estudo de estabilidade preliminar aplicado à goma soft

Condições de Armazenamento	Estudo de estabilidade preliminar
Refrigeração (2-8°C)	5°C ± 3°C
Temperatura ambiente (15-30°C)	40°C ± 2°C

Adaptado de Manuais e guias, estabilidade de cosméticos. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA).

Resultados e Discussão

- **Análise organoléptica**

O teste organoléptico permite a avaliação visual do produto de forma simples a fim de manter o padrão visual dos aspectos sensoriais (FARMACOPEIA Brasileira, 2022). A especificação estabelecida para a goma soft foi baseada na citação de GARCIA²³ do qual apresenta que os fatores determinantes para a aceitação e preferência dos consumidores em relação às gomas de gelatina são sua textura, a boa claridade ou ausência de turbidez e a cor clara e brilhante. Desta forma, a goma soft foi analisada no Tempo 0 e Tempo 15 sob a visão técnico-científica do farmacêutico. O teste foi realizado sob a luz natural do dia e os resultados foram postos em uma tabela (Tabela 6. Teste Organoléptico)

Tabela 6. Teste Organoléptico

Tempo de estabilidade	Especificação	Método	Resultado
Tempo 0	Bala de gelatina de textura macia, com ausência de materiais estranhos, brilhante, com odor e paladar agradáveis.	Controle Visual	A bala de gelatina apresentou a textura macia, homogênea (livre de materiais estranhos), brilhante com odor e paladar agradáveis.
Tempo 15			

- **Peso médio**

Nesta análise foi aplicado o método de peso médio para produtos de dose unitária estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, do qual descreve o procedimento para avaliar a uniformidade de massas entre as unidades do lote manipulado. O ensaio foi realizado em 20 unidades da goma soft e pesadas individualmente em uma balança analítica (Shimadzu Modelo ATY224), desta forma obtendo o valor médio das massas. Com a obtenção do valor das massas é analisado o peso médio, desvio padrão, coeficiente de variação, limite inferior (LI) e limite Superior (LS) de variação; com estes valores é apresentado se houve uma variação entre as massas pesadas (2 unidades com variação de $\pm 7,5\%$ e nenhuma \pm com 15%) classificando-as como aceitável ou não. Os resultados dos ensaios foram comparados (**Tabela 7. Peso médio**).

Tabela 7. Peso médio

Tempo de estabilidade	Especificação	Método	Resultado
Tempo 0	Aceitável a variação de $\pm 7,5\%$ para a média acima de 300mg. Sendo no máximo 2 massas individuais que desviam da massa média em $7,5\%$ e nenhuma desvia $\pm 15\%$	Farmacopeia	Média: 1305,54 mg Mínimo: 1260,62 mg Máximo: 1375,45 mg Não houve unidades acima ou abaixo de $7,5\%$ e/ou 15%
Tempo 15		brasileira ¹⁶	Média: 1225,54 mg Mínimo: 1214,62 mg Máximo: 1234,45 mg

			Não houve unidades acima ou abaixo de 7,5% e/ou 15%
--	--	--	---

- Teste de pH

O pH é um dos fatores de maior importância na estabilidade e efetividade farmacológica de um produto farmacêutico. De modo geral, a degradação de várias drogas é causada por reações de hidrólise, dos quais são favorecidas pelo pH de neutro a alcalino; portanto, um ajuste do pH para a faixa ácida (por exemplo: entre 4,0 e 6,0) aumenta a estabilidade da preparação (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, POPOVICH, ALLEN et al., 2002, FERREIRA, 2002). A cavidade oral possui um pH entre 6,7 e 7,4; o que indica que a goma soft desenvolvida deve ter um pH equivalente para evitar lesões no local (BARBOSA, 2008). A fim de manter a estabilidade química, a especificação da goma soft definiu o pH 4 com a variação de $\pm 1,0$. A análise foi aplicada sobre a diluição da goma soft em água purificada na proporção de 1:10; a leitura do pH foi obtida com o equipamento pHmetro Modelo Mpa-210 MS Tecnopon Instrumentação. Os resultados seguem conforme a Tabela 8. Teste de pH.

Tabela 8. Teste de pH

Tempo de estabilidade	Especificação	Método	Resultado
Tempo 0	pH 4,0 \pm 1,0	Associação Nacional das Farmácias. Formulário Galénico, 2007 ¹⁸	pH 4,5
Tempo 15			pH 4,3

- Desintegração

A solubilidade dos fármacos é um fator importante para a sua absorção e para a sua atividade farmacológica. Para serem absorvidos, os fármacos devem estar disponíveis e solúveis no meio onde ocorre sua absorção. Formas farmacêuticas sólidas devem, portanto, se desintegrar (dispersar) e o insumo farmacêutico ativo (IFA) deve ser solúvel no meio, constituído de água, enzimas, íons, bile e outros componentes, dependendo da porção do trato gastrointestinal onde se encontram (PEDRO et al., 2013). Desta forma, o método de desintegração aplicado foi seguido conforme a Farmacopeia brasileira estabelece para formas farmacêuticas sólidas. O equipamento utilizado foi o Desintegrador

EthikTechnology Modelo 301/1D e o produto deve haver a desintegração no meio líquido (água purificada) em até 30 minutos. Os resultados seguem na Tabela 9. Desintegração.

Tabela 9. Desintegração

Tempo de estabilidade	Especificação	Método	Resultado
Tempo 0	Não mais que 30 minutos em água.	Farmacopeia brasileira ¹⁶	10 minutos
Tempo 15			15 minutos

- Umidade

A umidade da fórmula é um dos fatores mais importantes para a forma farmacêutica desenvolvida, visto que grande parte de sua composição é água. Vale ressaltar que a umidade da goma soft é o fator determinante da textura macia, em que se houver uma perda muito grande de água pode torná-las duras e ressecadas, como também afetar a dissolução e biodisponibilidade. Além disso, a absorção e presença de muita umidade podem conduzir ao amolecimento da goma soft, causando a aderência da fórmula dificultando a sua retirada das formas de envase. O método aplicado foi estabelecido conforme o autor JESUS, J. 2020.¹⁹, a goma soft foi pesada em uma balança analítica (Shimadzu Modelo ATY224) e colocada na estufa (Estufa Spencer Scientific Modelo 400ND) a 37°C, a mesma foi pesada a cada 10 minutos até atingir o peso constante. Com o peso constante atingido, as massas foram aplicadas no cálculo de perda por dessecação disposto pela Farmacopeia brasileira. Os resultados seguem na **Tabela 10.** Umidade.

Tabela 10. Umidade

Tempo de estabilidade	Especificação	Método	Resultado
Tempo 0	Perda de umidade até 10%.	JESUS, J. 2020. ¹⁹	6,50 %
Tempo 15			4,70 %

- Identificação de vitamina B3 por Cromatografia de camada delgada

A cromatografia de camada delgada (CCD) pertence à família de métodos cromatográficos utilizados para a separação e determinação de substâncias, em que permite realizar análises qualitativas para a identificação de componentes químicos em misturas

complexas. A aplicação do método foi importante para avaliar a vitamina B3 composta na goma soft desenvolvida, a fim de obter dados sobre a performance das vitaminas na forma farmacêutica.

A solução padrão e amostra foram preparadas e aplicadas sobre uma linha de partida na placa cromatográfica de sílica (com indicador de fluorescência) usando um capilar. Após as aplicações, a placa foi colocada em um suporte sólido (cuba cromatográfica) de vidro com a fase móvel, composta por clorofórmio, etanol, acetona e concentrado de NH₄OH. Foi aguardada a fase móvel percorrer a placa até a linha de parada para realizar a separação dos componentes da fórmula. Logo após, para visualizar as substâncias separadas, foi utilizado a técnica do uso da placa de sílica com indicador de fluorescência, concentrado de NH₄OH na fase móvel, o aquecimento da placa a 60°C após a eluição da fase móvel, e em seguida, a observação da placa sob lâmpada ultravioleta (254nm). Desta forma são apresentados: a distância de eluição h_0 (é a distância entre a linha de partida e a linha de parada) e a distância entre a linha de partida e o centro da mancha de substância h_x (mm). Com estes valores, são colocados em uma fórmula ($R_f = h_x / h_0$) para descobrir o fator de retenção e identificar a substância.

Tabela 11. Fator de Retenção e cor – Vitamina B3

Vitamina	R_f	Cor em Luz UV
B3 (niacinamida)	0,36	Violeta

Adaptado de Determination of vitamins using thin layer chromatography. 08 SEPTEMBER 2015. MEDITSIINILINE KEEMIA / Medical chemistry.

Com o método aplicado, foram colocados em uma tabela para comparar os resultados com a especificação definida (**Tabela 12.** Identificação de vitamina B3 por Cromatografia de camada delgada).

Tabela 12. Identificação de vitamina B3 por Cromatografia de camada delgada

Tempo de estabilidade	Especificação	Método	Resultado
Tempo 0	Positivo. A mancha da		Positivo. A mancha da solução referência e amostra estão

	solução referência deve estar similar em posição e aspecto em relação a solução amostra.		similares em posição (possuem o mesmo valor R_f) e aspecto (cor e intensidade).
Tempo 15		MEDITSIINILINE, K. 2015. ²⁰	Positivo. A mancha da solução referência e amostra estão similares em posição (possuem o mesmo valor R_f). O aspecto da amostra apresenta menos intensidade em relação a referência, porém apresentam a mesma coloração.

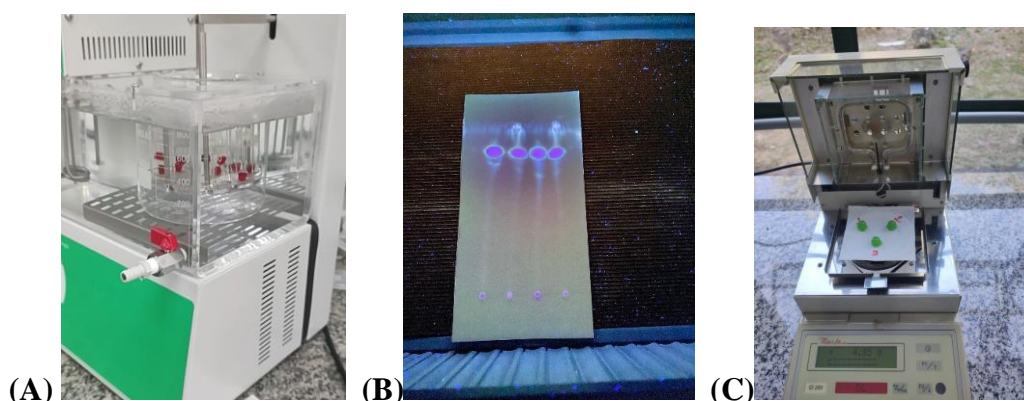


Figura 1. Teste de Desintegração (A), CCD - identificação de vitamina B3 T0 (B) e Umidade (C).

Conclusão

Com as análises aplicadas na goma soft no tempo de estabilidade de 0 dias e 15 dias, foi possível avaliar que os testes organolépticos, peso médio, pH, desintegração e umidade obtiveram um ótimo desempenho quanto a qualidade do produto. Os resultados destas análises, apresentaram valores dentro dos limites de variações estabelecidas na especificação do produto, tornando-as aceitáveis e aprovadas.

A análise de identificação de vitamina B3 por Cromatografia de camada delgada, apresentou ótima efetividade quanto a identificação da vitamina B3. Com a aplicação do método realizado em triplicata, os resultados da intensidade da mancha da amostra em comparação com a mancha referência, apontaram que a goma soft exposta ao estudo de

estabilidade preliminar de 15 dias apresentou a degradação da vitamina B3. Isso se dá devido à instabilidade da vitamina²⁴. Uma medida tomada pela indústria de alimentos que fortificam seus produtos com vitaminas, é realizar a sobredosagem de vitaminas para assegurar os níveis requeridos pela legislação e declarados na embalagem²⁴. Os limites de sobredosagem de vitaminas é contemplado pela resolução RDC nº 360/03 da ANVISA, item 3.5.1. do Regulamento Técnico Sobre Rotulagem Nutricional de Alimentos Embalados, do qual aceita a variação dos nutrientes declarados no rótulo de 20% a mais que o declarado na embalagem. Com estes dados obtidos, pode-se confirmar que a instabilidade da vitamina não é causada pela forma farmacêutica, mas sim de fatores físico-químicos do nutriente. A medida de intervenção na goma soft, seria a sobredosagem da vitamina B3 e realizar o acompanhamento do teor.

Conclui-se que o aparecimento da categoria de alimentos funcionais é uma tendência mundial, englobando os produtos fortificados com vitaminas, minerais e outros ingredientes com algum aspecto nutricional ou propriedade relacionada à saúde²⁵. Desta forma, cabe afirmar que há a probabilidade de adesão do público à goma soft desenvolvida neste estudo, em viés da sua proposta de melhora da cognição, raciocínio e performance física, bem como a apresentação inovadora inexistente no mercado brasileiro. De forma geral, a goma soft desenvolvida neste estudo manteve sua estabilidade perante os testes aplicados na etapa de qualidade.

Vale ressaltar que o fluxograma de desenvolvimento de um produto farmacêutico aplicado ao trabalho de conclusão de curso auxiliou nas etapas do projeto, garantindo um escopo robusto e otimização de tempo. O produto seguiu todas as etapas do fluxograma e apresentou um ótimo empenho de criação e qualidade.

Referências

1. NApE (Núcleo de Acessibilidade Pedagógica); Fábio Junio da Silva Santos; Gláucia Rosana Guerra Benute; Gleidis Roberta Guerra; Lydiane Regina Fabretti Streapco; Stela Reginato Orozco Lopez; Sônia Maria Soares Rodrigues Pereira. Déficit Cognitivo: Relação entre ensino e aprendizagem. Volume 5. São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2009.
2. Corrêa e Silva KB, Cabral SB Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Cartilha informativa. Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA), 2017.

3. Santos FJ, Benute GRG, Guerra GR, Streapco LRF, Lopez SRO, Pereira SMSR. Déficit Cognitivo: Relação entre ensino e aprendizagem. Centro Universitário São Camilo, 2009; 5.
4. Rebelo M. Declínio cognitivo: quando e como investigar. Fleury medicina e saúde, 2021.
5. Trilico M. Transtornos neurocognitivos: o que são e como identificá-los?. Matheus Trilico Neurologia, 2020.
6. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. J Psychiatr Res, 2020;129:98-102
7. Chodzko-Zajko WJ. Physical fitness, cognitive performance, and aging. Med Sci Sports Exerc, 1991;23:868-72.
8. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. Med Sci Sports Exerc, 2001;33: 772-7.
9. Glasberg J, Horiuti L, Novais MAB, Canavezzi AZ, Miranda VC, Chicoli FA, et al. Prevalence of the burnout syndrome among Brazilian medical oncologists. Rev Assoc Med Bras, 2007; 53(1): 85-9.
10. Milian Luiz. Síndrome de Burnout: realidade ou ficção?. Rev. Assoc. Med. Bras, 2007;53.
11. Oliveira R, Nunes R. Melhoramento cognitivo farmacológico: futuro promissor? Ou futuro inevitável? Rev. Bioét, 2021;29.
12. Mohamed AD. Neuroethical issues in pharmacological cognitive enhancement. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci, 2014;5(5):533-49.
13. Sattler S. Nonmedical use of prescription drugs for cognitive enhancement as response to chronic stress especially when social support is lacking. Stress Health, . 2019;35(2):127-37.
14. Gay OTG, Melián WA, Figueredo MR, Morales AV, Rosado JAB. Efectos del tratamiento con Compvit B, ácido orótico o la combinación de ambos sobre la recuperación de la memoria espacial en ratas con lesión de fimbria-fornix. Rev Cubana Invest Bioméd, 2011;30(2).
15. Meirelles R. Aminoácidos e atividade cerebral. Médica clínica do Hospital da Beneficência Portuguesa do Rio de Janeiro, especialista em Pediatria pelo Hospital Central do I.A.S.E.R.J. professora do Curso de Formação em Radicais Livres e Terapia Ortomolecular do Rio de Janeiro e Diretora do seu centro de estudos.

16. FARMACOPEIA Brasileira 6ª edição, Brasília: ANVISA. v. 01, p. 61; p.68 2022.
17. Nicotinic acid; Pyridoxyne; Cobalamin; L-carnitine; L-Tyrosine; L-tryptophan. Pubchem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 02 de outubro de 2022.
18. Brasil. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. 224p.
19. Jesus J. Avaliação da estabilidade de pastilha gomosa contendo extrato seco de citrus aurantium. Braz. J. Hea. Rev, 2020;3(3):34327-4350.
20. Determination of vitamins using thin layer chromatography. 08 SEPTEMBER 2015. MEDITSIINILINE KEEMIA / Medical chemistry.
21. Brasil. Manuais e guias, estabilidade de cosméticos. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 02 de outubro de 2022.
22. Boas Práticas de desenvolvimento de produtos, Volume 4 / [apresentação] Lauro D. Moretto ; [coordenação] Jair Calixto. São Paulo : Sindusfarma, Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo, 2009.
23. Garcia T. Analysis of gelatine-based confections. Manuf. Confect, 2000:93-101.
24. QUALIDADE DE BALAS DE GELATINA FORTIFICADAS COM VITAMINAS A, C e E1 Telma GARCIA, Marilene de Vuono Camargo PENTEADO.
25. Confectionery innovation drives the market. Food Ind. Bull., Leatherhead, n. 131, April, 2000.