

Beatriz Jesus de Souza
Hellen Schultz de Souza
Lucia de Sousa Melo
Mayla Pietra Ramos
Milena Molina Mathias

**A IMPORTÂNCIA DA CORREÇÃO DE SABOR EM FILMES
ORODISPERSÍVEIS CONTENDO DERIVADOS XANTÍNICOS**

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Lamolha

RESUMO

A crescente procura por suplementos ergogênicos, como derivados xantínicos, tem se intensificado nos últimos anos no meio fitness, atletas têm buscado fazer uso de suplementação a base teacrina e cafeína com o objetivo de melhorar a performance em treinamentos, onde busca-se intensificar a resposta muscular, a redução de fadiga e resistência ao treino. Este trabalho de revisão narrativa tem o objetivo de apresentar os filmes orodispersíveis, suas características e vantagens como uma forma sólida alternativa para veicular suplementos de derivados xantínicos, com ênfase na importância de se mascarar adequadamente o sabor amargo característico desses compostos, já que esta forma alternativa, constituída por polímeros de caráter hidrossolúvel é aplicada na mucosa bucal, promovendo rápida liberação e absorção, ao entrar em contato direto com as papilas gustativas. Ao longo do trabalho, serão apresentados os processos de obtenção de filmes orodispersíveis, em escala industrial e magistral, além das principais estratégias utilizadas no mascaramento do sabor amargo característico dos ativos em questão, tais como o uso de flavorizantes e edulcorantes. Ao final, serão descritas as ferramentas de análise sensorial (painel de voluntários humanos) para avaliação do sabor de formulações desenvolvidas com os derivados xantínicos e o grau de aceitação do produto, por parte do público alvo.

Palavras - chave: teacrina, cafeína, filmes orodispersíveis e correção de sabor.

INTRODUÇÃO

A via oral é a principal via de administração de medicamentos e suplementos, apresenta alta adesão por parte de pacientes por ser considerada a mais conveniente e econômica em comparação às outras vias de administração. Entretanto, alguns indivíduos pertencentes ao público pediátrico e geriátrico podem apresentar dificuldades de deglutição com relação à administração de comprimidos, cápsulas e drágeas. Portanto, novos sistemas de liberação alternativos têm surgido no mercado para a veiculação de ativos e suplementos (SOUZA et al., 2019).

Dentre as novas formas de administração de ativos, os filmes orodispersíveis vêm ganhando espaço como uma alternativa aos comprimidos de liberação convencional. Os filmes orodispersíveis (strip oral) são destinados para uma veiculação e liberação acelerada, local ou sistêmica de ingredientes ativos. Os filmes são compostos por polímeros hidrossolúveis que, ao contato com a cavidade bucal, são hidratados rapidamente e aderidos, desta forma, dissolvendo-se por completo sem que haja a necessidade de mastigação ou de administração de água (RATHI et al., 2011). Logo, a administração de ativos por meio do strip oral destaca-se pela sua conveniência, além de proporcionar uma maior adesão junto ao paciente. Como resultado, oferece vantagens mercadológicas.

Um dos principais desafios no desenvolvimento de uma formulação sob apresentação de STRIP ORAL, além dos requisitos físico-químicos, está relacionado com o sabor, uma vez que o mesmo é imediatamente percebido pelas papilas gustativas presentes na superfície da língua, local onde o filme normalmente é aderido (TAMANINI, 2020).

Diferentes estratégias para mascarar o sabor devem ser utilizadas e avaliadas na formulação de um ativo a ser apresentado sob a forma de filme orodispersível. No caso da teacrina, um derivado xantínico semelhante à cafeína, o característico sabor amargo do ativo torna o desenvolvimento da formulação um grande desafio.

O uso da teacrina tem sido divulgado como um substituto para a cafeína; um suplemento ergogênico usado por praticantes de atividades físicas; sob a

vantagem de não apresentar efeito rebote, nem dependência (FRANÇA et al., 2018; MELLO, 2007).

Este trabalho tem por objetivo discorrer sobre filmes orodispersíveis como uma forma alternativa à veiculação de ativos ou suplementos destinado à atletas, com ênfase na importância da correção ou mascaramento adequado do sabor desagradável, em específico da teacrina, de modo que durante o formulação do produto final se alcance um sabor com boa aceitação junto ao público-alvo.

Serão apresentados, portanto, neste trabalho, os processos de obtenção industrial e magistral de filmes poliméricos, as principais estratégias que podem ser utilizadas no mascaramento do sabor de um filme orodispersível contendo teacrina e as ferramentas de análise sensorial que podem ser empregadas na avaliação do sabor da formulação desenvolvida.

.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa utilizando os indexadores, Scielo, Pubmed, Google acadêmico, EBSCO, além da Biblioteca Virtual da Universidade São Judas, sendo desenvolvido no período de julho a novembro de 2021. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: teacrina, cafeína, filmes orodispersíveis e correção de sabor e seus correspondentes em língua inglesa. Foram pesquisados referências publicadas no período entre 2006 e 2021.

REVISÃO DA LITERATURA

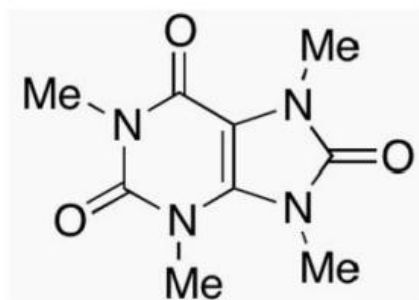
Características da Teacrina

A teacrina foi descoberta através de uma planta nomeada *Camellia assamica* var. *kucha* (Figura 02), variante das ervas usadas para fazer chá-verde, branco e preto. Está presente também, em menores quantidades, no cupuaçu e café. (GALENA, 2019; SHENG et al., 2020).

A teacrina é um derivado xantínico, metabólico da cafeína, que auxilia nos processos naturais do corpo humano. Esse ativo assemelha-se à cafeína e apresenta o benefício de não exercer os efeitos indesejáveis da mesma sobre o organismo. (FRANÇA, et al., 2018).

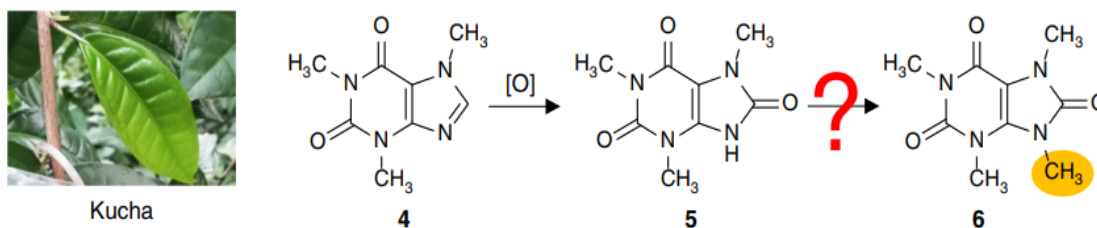
Algumas informações sobre a teacrina podem ser vistas na figura 01 e figura 02.

Figura 01 – Estrutura química da teacrina



Fonte: FLORIEN, 2018.

Figura 02 – Biossíntese da teacrina a partir da cafeína em folha de *Camellia assamica* (var. Kucha)

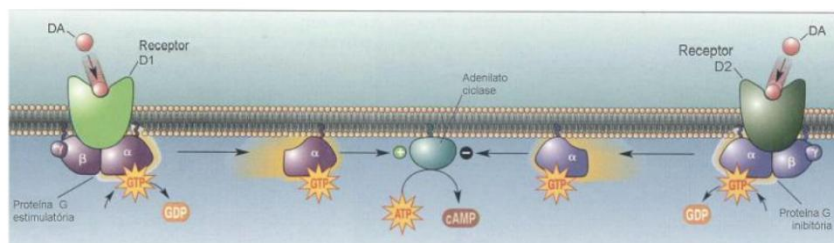


Fonte: ZHANG et al. (2020)

Mecanismo de ação da Teacrina

Os suplementos ergogênicos inibem a enzima fosfodiesterase, responsável por aumentar a degradação do mediador químico intracelular AMPc, dessa maneira, esses compostos bioativos promovem o aumento do tempo de meia-vida do AMP cíclico e da atividade do centro accumbens), relacionado à recompensa e motivação na conclusão de tarefas. (FEDUCCIA et al. 2012).

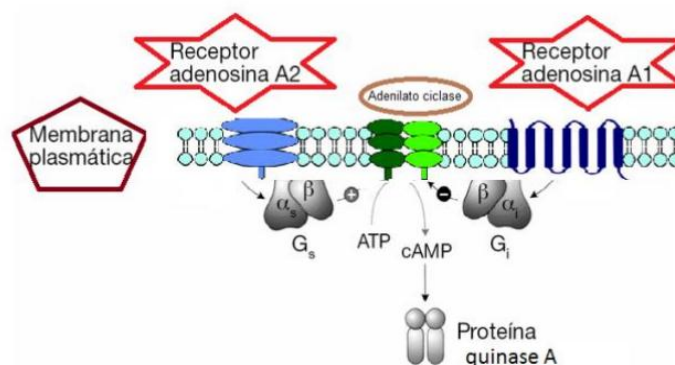
Figura 03 - Estimulação e bloqueio da enzima adenilato ciclase nos receptores dopaminérgicos



Fonte: GALENA, (2019); BEAR. *et al.* (1996).

A Adenosina é um nucleosídeo formado por uma base nitrogenada purínica que se liga a uma pentose, realizando atividades em diversos tecidos, é um dos principais promotores endógenos do sono, promove a sensação de relaxamento, através da ativação dos receptores de adenosina A₁ e A₂ (Figura 04), diminui cansaço e fadiga (GALENA, 2019; SHENG *et al.*, 2020).

Figura 04 - Esquema da regulação dos receptores adenosinérgicos A₂ acoplados a proteína G_s, estimulando a produção de AMPc e ativação da proteína quinase A.



Fonte: GALENA, (2019)

Teacrina e seu uso na suplementação esportiva

Estudos apontam que a teacrina favorece aumento da concentração, durante a realização de exercícios físicos, independentemente do nível de intensidade praticado, além de poder potencializar o metabolismo energético sem causar ansiedade, irritação e impaciência, favorecendo assim a prática esportiva por um tempo prolongado (CESAREO et al. 2019).

As pesquisas disponíveis na literatura mostram que o principal efeito da teacrina relaciona-se com a melhora na atividade física, auxiliando no desempenho esportivo, e em aspectos físicos e mentais e, ainda, não apresenta os mesmos efeitos adversos da cafeína (CESAREO et al.; 2019).

A percepção de melhora do humor, aumento de energia e sensação de prazer relacionam-se ao processo de ativação dos receptores dopaminérgicos (FEDUCCIA et al. 2012).

O consumo em excesso da cafeína pode trazer diversos efeitos adversos, por isso, estudos sobre a teacrina estão sendo conduzidos pelo fato da molécula apresentar características químicas e bioativas semelhantes à da cafeína. Algumas vantagens da teacrina em comparação com a cafeína podem ser vistas no Quadro 01.

Quadro 01: Vantagens da teacrina sobre a cafeína

Teacrina	Cafeína
Melhora performance física e mental	Melhora a performance física e mental
Não é estimulante	Estimula o SNC
Reduz a ansiedade	Aumenta a ansiedade
Não altera a frequência cardíaca	Acelera os batimentos cardíacos
Não altera pressão arterial	Altera pressão arterial
Contribui para manter o foco	Pode causar perda de foco
Não causa tolerância	Causa tolerância

Fonte: GALENA (2016).

Sabe-se que o sabor da teacrina é de extremo amargor, considerando que o filme orodispersível promove a rápida desintegração, liberação e absorção do ativo na região da orofaringe, logo, a questão do paladar torna-se muito evidente, de maneira que sua administração torna-se dificultosa, ou mesmo inviável caso o sabor não seja palatável. Portanto, estudos voltados para o mascaramento ou correção de sabor de derivados xantínicos, tais como a teacrina, são importantes para viabilizar a aceitação por parte dos indivíduos que farão uso do ativo, sob a apresentação de filme orodispersível.

Filmes orodispersíveis (FOD):

O Filme orodispersível (FOD) ou STRIP ORAL trata-se de uma forma de apresentação sólida, constituída por finas películas de polímero de caráter hidrossolúvel, como veículo a facilitar a administração de ativos. O novo sistema de liberação de ativos apresenta como vantagem a rápida liberação, sistêmica ou local, do ativo quando colocado em contato direto com a mucosa oral do usuário. (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; NALLURI *et al.*, 2013; SCARPA *et al.*, 2017; VISSER, 2017).

Uma das vias mais utilizadas para a administração de medicamentos é a via oral, contudo, uma das principais restrições da via oral se dá pela dificuldade de deglutição, sobretudo nos casos de crianças e idosos. Com isso, intensificaram-se pesquisas para melhorar o *compliance* ou a adesão do consumidor final ao tratamento ou à suplementação, além de trazer mais segurança e modernidade para o produto final (BALA, 2013; CARVALHO, SANTOS, 2021; MUSHTAQUE, 2021).

Características

Os filmes orodispersíveis possuem diversas vantagens em relação às formas de apresentação convencionais, são resultados de estudos avançados da tecnologia aplicada à novos sistemas de liberação de fármacos.

Dentre as vantagens dessa forma de apresentação alternativa, pode-se ressaltar que a mesma possibilita uma melhor aceitação de seus usuários,

principalmente àqueles possuem dificuldades na deglutição tais como o público geriátrico, pediátrico e os não-cooperativos (psiquiátricos ou renitentes ao tratamento), ou pacientes com disfagia associada a alguma doenças cerebral. Além disso, filmes orodispersíveis possuem contato com uma área maior, agilizando a desintegração e absorção do ativo na cavidade oral. Outra grande vantagem seria a não necessidade de utilização de água ou qualquer outro líquido, tornando práticos sua administração, transporte, armazenamento e manuseio do produto (TESCAROLLO, 2004).

No entanto, também é possível encontrar na literatura algumas restrições quanto ao emprego desta forma alternativa de apresentação: a veiculação de ativos ou suplementos com sabor desagradável, instáveis ao pH bucal (pH entre 6,8 e 7,2) ou irritantes à mucosa oral. Além da restrição de dosagens (inferiores a 50mg), por ser uma preparação higroscópica por natureza e requerer uma embalagem especial (NAIK, KHSLE, KANEKAR, 2014; PALUDETTI, 2020).

Depois da administração do FOD, o mesmo dificilmente poderá ser removido da cavidade bucal, devido a sua adesão à saliva (CASTRO *et al.*, 2017).

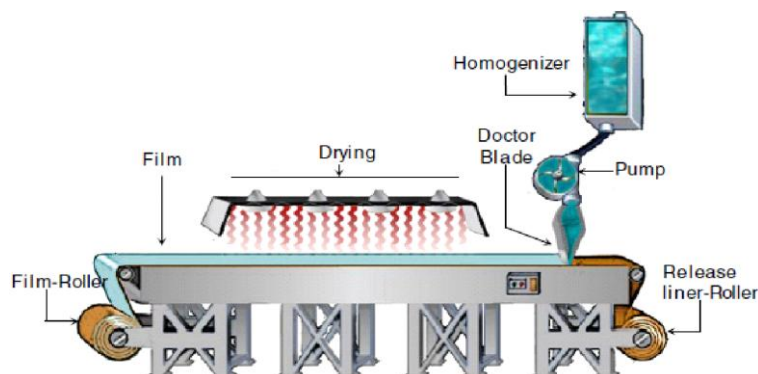
Processos de obtenção de filmes orodispersíveis em escala industrial e magistral:

Os filmes de dissolução rápida ou orodispersíveis podem ser obtidos industrialmente através de 4 métodos: *Solvent-casting*, *hot-melt extrusion*, *solid dispersion extrusion* e *rooling* (KARTHIK, KEERTHY, YADAV, 2021, MUSHTAQUE, *et al.*, 2021), sendo normalmente obtido através dos dois primeiros: “solvent-casting” e “hot-melt extrusion”. Ambos os métodos possuem suas vantagens e desvantagens e são determinados conforme a particularidade de cada IFA. No caso da utilização de IFAs sensíveis ao calor é utilizado o método “solvent-casting” com a vantagem de proteção e preservação da integridade do IFA, em comparação ao método “hot-melt extrusion” (LUBRIZOL LIFE SCIENCE, 2019; KARTHIK, KEERTHY, YADAV, 2021; MUSHTAQUE, *et al.*, 2021).

No processo “solvent-casting” (Figura 05), após a dispersão dos

componentes na prescrição com solvente, são estendidos ao material portador e secos em filme.

Figura 05 - Processo “solvent-casting” para a produção industrial de filmes orodispersíveis.



Fonte: LUBRIZOL LIFE SCIENCE (2019).

Os ativos são envolvidos em materiais de película termoplástica e outros acessórios, os ativos são aquecidos, e depois resfriados formando o filme. As indústrias farmacêuticas estão utilizando esse método para a obtenção dos filmes que contenham fármacos. Destaca-se que o método solvent-casting é simples de ser executado, não há necessidade de utilização de solvente, água ou ativos insolúveis dispersos, sendo uma das vantagens da utilização desse método.

No entanto, para a obtenção de filmes fundidos por esse método, os filmes secos podem apresentar algum resíduo de solvente, ocasionando problemas de padronização e conformidades no processo. Portanto, no caso da utilização de solventes inflamáveis deve-se utilizar equipamentos e processos que evitem qualquer tipo de risco de incêndio ou riscos ambientais ocasionados pela vaporização do solvente, sendo uma desvantagem desse processo (KARTHIK, KEERTHY, YADAV, 2021; LUBRIZOL LIFE SCIENCE, 2019; MUSHTAQUE, *et al.*, 2021).

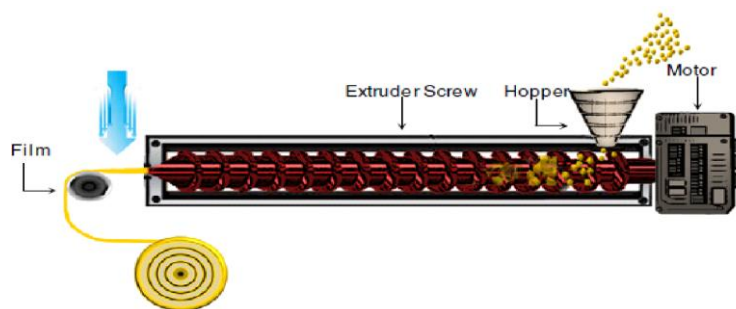
Para o processo do “hot-melt extrusion” (Figura 06), a rosca extrusora (extruder screw) realiza o aquecimento e a homogeneização dos ingredientes secos até a mistura completa. O material sofre uma pressão através da matriz de extrusão plana até que o material saia na forma de filme, onde passa por

um processo final de resfriamento. O filme é então cortado e embalado (LUBRIZOL LIFE SCIENCE, 2019).

Esse método possui temperaturas ideais entre 80°C na zona 1, 115°C na zona 2, 100°C na zona 3 e 65°C na zona 4. O material é pressionado em uma temperatura de 65°C até ganhar a forma de um filme (KARTHIK, KEERTHY, YADAV, 2021).

Para este método é possível observar que, devido o material passar por rolos de alongamento, enquanto está aquecido e maleável, é possível que o processo afete a espessura e a resistência do material. Além disso, esse método necessita de altas temperaturas que podem causar degradação térmica nos ingredientes dos filmes produzidos. Ressalta-se que para a realização deste método, os ingredientes dos filmes devem conter água ou outros solventes voláteis. Outra desvantagem desse método é que, ainda que as temperaturas elevadas eliminem os contaminantes, elas podem criar vazios nos filmes e afetar a uniformidade, resistência e a aparência do produto, podendo comprometer o aspecto visual final do produto.

Figura 06 - Processo “hot-melt extrusion” para a produção industrial de filmes orodispersíveis



Fonte: LUBRIZOL LIFE SCIENCE (2019).

Os filmes orodispersíveis foram introduzidos na prática magistral no Brasil, a partir da adaptação da técnica “Solvent Casting Method”, denominada como método de moldagem com solvente, feita por Ferreira *et al.* (2017) e divulgado por Polonini (2019).

Esse processo começa pela mistura dos componentes da formulação (Quadro 02) e a solubilização do ativo, seguidos dos promotores de permeação e os demais componentes da formulação do filme. A mistura é então

transferida para um laminador (Figura 07) e realiza-se a parte da laminação em uma superfície lisa. Posteriormente, as lâminas seguem para a estufa onde serão secadas em uma temperatura e tempo adequados. Na sequência, as lâminas são retiradas da estufa, cortadas e embaladas individualmente em sachês aluminizados. Através da utilização do dispositivo laminador é possível garantir a formulação uniformes sobre superfícies planas. Conseguindo dessa maneira, manipular filmes com diferentes espessuras, uniformidade de dosagens, sendo aplicado a manipulação de diversos ativos (POLONINI, 2019; SILVA, 2019).

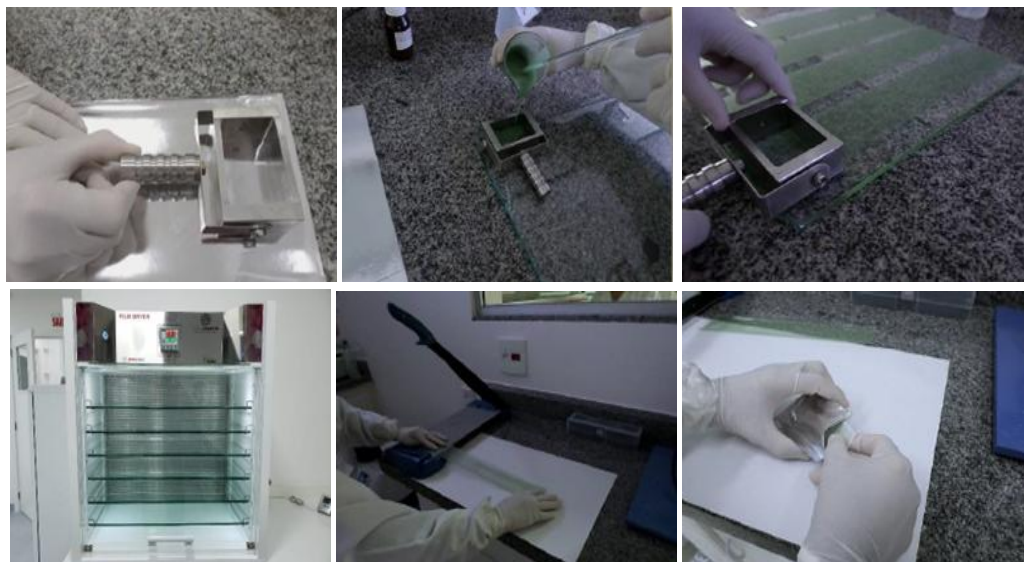
O ajuste da dosagem do ativo na formulação é realizado através da modificação da espessura, ou do tamanho dos filmes. Filmes de camada simples possuem usualmente uma espessura de até 150 μm , sendo que esta pode ser modificada (FERREIRA, BRANDÃO, POLONINI, 2018; KARKI *et al.*, 2016).

Quadro 02: Composição da base formadora de filmes orodispersíveis divulgado por Polonini (2019)

Componentes	Qtd.	Estudo Crítico
Goma xantana	0,06g	Polímero filmógeno
Goma carragena Kappa	0,37g	Polímero filmógeno
Pullulan	16,0g	Polímero filmógeno
Sorbato de potássio	0,2g	Conservante
Benzoato de sódio	0,1g	Conservante
Acessulfame de potássio	0,5g	Edulcorante
Sucralose	0,3g	Edulcorante
Lecitina de soja (pó)	0,5-2,0g	Emulsificante
Simeticone 7-9245 emulsion 30%	0,5g	Antiespumante
Mentol	1,0g	Dessensibilizante
Manitol	2,0g	Edulcorante
Polietilenoglicol 400	2,0g	Plastificante
Polissorbato 80%	1,0g	Emulsificante
Propilenoglicol	1,75g	Plastificante/umectante
Água purificada	qsp 100ml*	Veículo

*qsp = quantidade suficiente para. **Fonte:** Autoria própria

Figura 7 - Método “Solvent Casting Method” adaptado por Ferreira (2017) e divulgado por Polonini (2019)



Fonte: POLONINI (2019)

No final do ano de 2019, Paludetti iniciou a divulgação de uma nova metodologia para obtenção de filmes orodispersíveis como uma alternativa, mais simples e econômica, à técnica adaptada por Ferreira, empregando o Polifil® (Attivos Magisttrais, Brasil), uma base formadora de filmes pronta para uso (PALUDETTI, 2020).

Nesse processo, o ativo é incorporado (dissolvido ou disperso) diretamente na base formadora de filme orodispersível, que foi previamente preparada e armazenada sob refrigeração. Então a mistura é vertida nos moldes com o auxílio de uma seringa de 1mL. Os moldes são levados para a estufa onde são secos a uma temperatura de 45°C, por 2-4 horas. Após secagem, são desinformados e embalados de forma individual em uma embalagem de alumínio.

Figura 09- Método divulgado por Paludetti (2020)



Fonte: Paludetti (2020)

Ainda que as tecnologias divulgadas por Ferreira e Paludetti, apresentem diferenças em sua metodologia para obtenção do filme, nos custos envolvidos, na facilidade de realização, o princípio de inovação aplicado à tratamentos farmacoterapêuticos ou suplementação para atletas, com grande variedade de ativos que podem ser incorporados, é o mesmo. Entretanto, em função da aparente facilidade de execução, da simplificação da formulação, ou seja, da necessidade de utilização de um menor número de itens na formulação, além do fato de não necessitar do dispositivo laminador, a técnica desenvolvida por Paludetti (2020) poderá ser empregada, preferencialmente, para a obtenção de protótipos de filmes orodispersíveis contendo derivados xantínicos. O Quadro 03 descreve a composição da base formadora de filme, empregando o Polifil® (Attivos Magisttrais, Brasil). Este agente filmógeno é uma base polimérica, solúvel em água, totalmente vegetal. Informações do fabricante alegam que pode ser utilizado em pacientes veganos, celíacos e intolerantes à lactose. Seus benefícios contam com baixo custo de produção, tempo rápido de secagem, além de ser adequado a ambas as tecnologias descritas, gerando filmes com espessura e resistência adequadas.

Quadro 03: Composição da base formadora de filmes orodispersíveis de captopril a serem desenvolvidos

Componentes	Quantidade	Estudo Crítico
Polifil	7g	Polímero formador de filme hidrossolúvel
Glicerina	0,5g	Plastificante
Propilenoglicol	0,25g	Umectante
Etanol absoluto	10g	Solvente
Acessulfame potássico	0,045g	Edulcorante
Sucralose	0,24g	Edulcorante
Mentol	0,025g	Flavorizante
Aromatizante (a ser definido)	0,05g	Aromatizante
Corante grau farmacêutico	1 gota	Corante
Metilparabeno	0,025g	Conservante
Água purificada	qsp 50mL*	Veículo

*qsp = quantidade suficiente para manipulação de 50 filmes orodispersíveis em formas de 1mL de capacidade **Fonte:** Autoria própria

A questão do sabor

Sabor, uma palavra que remete a sensação de paladar, olfato, tato e visão. Essas sensações geram variadas percepções de uma substância. Até cerca de 25 anos atrás eram reconhecidas apenas 4 vivências do sabor, sendo elas: doce, amargo, azedo e salgado. Depois de intensas pesquisas foi atualizado essa informação. Foi reconhecido o quinto sabor; o umami, que

significa saboroso e/ou gostoso e/ou pungente, palavra de origem japonesa. Todas essas sensações são sentidas graças as nossas papilas gustativas localizadas principalmente na língua (ROSA, 2018).

As pesquisas realizadas referente ao umami, concluíram que o esse sabor está associado ao glutamato monossódico, sal sódico do ácido glutâmico, encontrado no mercado pelo nome comercial: AJI-NO-MOTO®. Diferente dos outros sabores, proporciona ao paladar uma sensação nova, sem remeter ou lembrar a doce, salgado, azedo e amargo (RULHLMAN, 2009).

No ano de 1866 o químico Ritthausen de origem alemã, obteve o primeiro relato sobre o ácido glutâmico, encontrado devido a hidrólise ácida da gliadina (um componente do glúten). Já no ano 1908, o Professor Kikunae Ikeda, da Universidade Imperial de Tóquio, foi o primeiro a descobrir as propriedades do ácido glutâmico que era o responsável pela origem do quinto sabor. Apenas em 2000 o quinto sabor proporcionado pelo ácido glutâmico, foi reconhecido cientificamente pelos pesquisadores da Universidade de Miami. O glutamato monossódico (em inglês *monosodium glutamate* - MSG), pode ser uma alternativa para a redução do sódio (ROSA, 2018)

A teacrina possui um sabor amargo bastante semelhante ao amargo do café. O sabor amargo é o menos aceito pelos pacientes, mas é o mais produzido pelos fármacos. Quimicamente, está associado a presença de sais que possuem uma alta massa molecular, além de bases livres como os alcalóides e amidas, tais como a cafeína, anfetamina e a codeína (GENNARO, 2004; THOMPSON, ode cDAVIDOW 2013).

Para uma melhor adesão e aceitação pelos consumidores, a adição de flavorizantes, aromatizantes e edulcorantes contribui para mascarar ativos excessivamente amargos veiculados em FODs.

Estratégias para correção/mascaramento do sabor

As principais referências internacionais e nacionais na área da tecnologia farmacêutica descrevem métodos ou técnicas para melhoria do sabor ou flavorização de preparações farmacêuticas e que podem ser

extrapoladas para suplementos (ALLEN JR, 2002; FERREIRA, BRANDÃO, POLONINI, 2018; GENNARO, 2004; THOMPSON, DAVIDOW 2013).

Mistura ou combinação: Misturas de flavorizantes normalmente produzem melhores resultados. A adição de flavorizantes salgados, doces ou azedos (ácidos) são capazes de corrigir os sabores amargos, por isso, adicionar cloreto de sódio em pequenas quantidades pode aperfeiçoar a palatabilidade de algumas preparações.

Mascaramento: Utilizar um exemplo de flavorizante da qual a intensidade seja maior e mais prolongada do que o sabor objetável, como menta, alcaçuz e salicilato de metila. Estudos mostram que, os compostos moderadamente amargos conseguem agir como agonistas parciais, sendo assim o composto ocupa o receptor e induz uma resposta menos intensa, evitando que o composto amargo se ligue com o receptor. Deste modo, a junção da substância amarga, pode diminuir o amargo do ativo (FERREIRA, BRANDÃO, POLONINI, 2018).

Físicos: Como a solubilidade é um requisito para a sensação do sabor, utilizar uma forma insolúvel do ativo, aumentar a viscosidade do veículo ou mesmo veicular o ativo em uma suspensão pode ser uma estratégia para reduzir o contato do ativo com as papilas gustativas.

Normalmente os agentes filmógenos empregados no desenvolvimento de FODs, que podem ser de origem natural; amido, pullulan, alginato de sódio, pectina, gelatina, goma xantana e maltodextrina, ou sintética; hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, também são utilizados como espessantes ou como agentes suspensores e ativos insolúveis podem ser veiculados em filmes orodispersíveis, desde que ao serem liberados na região amin da orofaringe, sejam dissolvidos na saliva e, na sequência, absorvidos (IRFAN *et al.*, 2016; MISHRA, AMIN, 2011).

Químicos: Absorção do ativo em um substrato inerte ou a formação de um complexo, ou mesmo o micro revestimento do mesmo com um material polimérico adequado.

Fisiológicos: A utilização de agentes dessensibilizantes do paladar, ou anestésiantes como o mentol (0,03 a 0,02%), a utilização de misturas efervescentes; o dióxido de carbono gerado pela reação do ácido orgânico e da base carbonatada anestesia as papilas gustativas. O frio reduz o sabor desagradável e anestesia as papilas gustativas.

Flavorizantes são substâncias que auxiliam na alteração de sabor e aroma de alimentos, fármacos e suplementos. A flavorização é um processo para uma percepção de paladar agradável ou desagradável depende das preferências de cada indivíduo. Na escolha de um flavorizante adequado para formulação deve-se levar em conta a cor, odor, viscosidade e quais serão os efeitos na mucosa oral, que influenciam na aceitação de uma preparação.

A seleção apropriada de um flavorizante envolve aspectos tais como a imediata identificação do sabor, a sensação bucal aceitável, a curta sensação de sabor residual ou “aftertaste” e a não existência de sensações desagradáveis (FERREIRA, SOUZA, 2011).

Os edulcorantes (adoçantes) são substâncias com baixo valor calórico, utilizados como aditivos alimentares para introduzir um sabor açucarado nos gêneros alimentícios e farmacológicos, podendo reduzir seu teor calórico, ou para correção de sabor (GENNARO, 2004).

A existência de edulcorantes naturais, sem reações químicas, de origem animal, plantas ou alimentos. Os artificiais são obtidos de produtos naturais, porém podem ter interferência química (MACIEL, 2016).

O amargo possui maior dificuldade na correção de sabor, pois o número de compostos que promovem o sabor amargo, acaba ultrapassando os compostos que levam a percepção doce (FERREIRA, BRANDÃO, POLONINI, 2018)

Em preparações orais líquidas contendo ativos amargos, recomenda-se a adição de flavorizantes com sabor salgado, doce ou ácido e até mesmo amargo, como o café. Uma associação de chocolate, café e baunilha (0,01 a 0,02% como intensificador do sabor e supressor do sabor amargo) pode ser útil nas formulações, assim como o uso de cloreto de sódio (0,3 a 0,5% como supressor do sabor amargo) e ácido cítrico (0,3% a 2% como intensificador de sabor). A adição de glicirrizinato de amônio em concentrações de 0,1% a 0,5%,

como supressor do amargor (evidência e prolonga o paladar doce) também pode ser uma alternativa válida (ANFARMAG, 2020).

Avaliação do sabor através da análise sensorial

A análise sensorial é uma avaliação referente a resposta fisiológica do organismo pelos órgãos sensoriais, são as sensações que o produto causa diante das respostas fisiológicas, que nos dão a percepção de intensidade, qualidade, validade e extensão a respeito das amostras (ZENEBO *et al.*, 2008; MELO, 2017).

Este tipo de análise busca respostas às seguintes perguntas: - É perceptível a diferença entre o produto convencional e um produto estudado? Quais são as principais diferenças entre o produto, se o produto é aceito ou preferido pelos consumidores? (MINIM, 2006; MELO, 2017).

Biedrzycki (2008) e Teixeira (2009) informam que a análise sensorial se dá através de 3 (três) métodos: descritivo, discriminativo e afetivo.

1) A análise sensorial descritiva descreve por meio de questões tais como: O que se sabe sobre o produto? Quais são as características sensoriais percebidas de pronto? De que modo a qualidade do produto difere de outro concorrente? Há consequências, quais? Em caso de modificação no processo, formulação ou embalagem e as condições de armazenamento

2) Já a análise descritiva quantitativa se dá assim: O método usado para caracterizar os atributos de aparência, textura e sabor e odor tem como objetivo buscar e identificar os atributos e quantificá-los na ordem de ocorrência (STONE *et al.*, 2004; MELO, 2017).

Análise sensorial discriminativa: é o método mais utilizado e está relacionado com a questão da qualidade. O objetivo dessa metodologia é estipular diferenças qualitativas e/ou quantitativas entre as amostras e, a partir disso, averiguar se são significativas ou não (ZENEBO *et al.*, 2008; MELO, 2017).

Análise sensorial afetivo, preferencial ou hedônico: analisa a efetividade da relação produto e consumidor, ou seja, o produto será bem aceito, quantas

pessoas o indicariam e utilizariam, se há uma preferência pelo mesmo em relação à concorrência ou a anteriores (ZENEBO *et al.*, 2008; MELO, 2017).

A análise sensorial foi utilizada com sucesso por Lamolha (2019) para a escolha do aroma mais adequado para mascarar o sabor amargo da cafeína em comprimidos orodispersíveis.

Fernandes, Santana e Paiva (2020) também obtiveram resultados satisfatórios na veiculação da cafeína em filmes orodispersíveis atingindo o mascaramento do sabor amargo através dos parâmetros estabelecidos durante o estudo.

A experiência e os resultados dos estudos de Lamolha (2019) e Fernandes, Santana e Paiva (2020) certamente poderiam ser empregados como referência para auxiliar o desenvolvimento e avaliação de protótipos de filmes orodispersíveis empregando teacrina como suplemento modelo.

Salienta-se que qualquer estudo envolvendo análise sensorial e consequentemente, envolvendo voluntários humanos deve ser submetido à análise e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, antes de iniciar as análises, cada voluntário recebe as orientações de como realizar a avaliação e preenche o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -TCLE, para a participação da pesquisa.

CONCLUSÃO:

Com o avanço tecnológico e o surgimento de formas sólidas alternativas para veiculação de ativos e suplementos, os filmes orodispersíveis se transformam em ótimas alternativas em função das suas vantagens; possibilidade de obtenção de filmes em escala industrial e magistral, garantindo uma personalização de dose, além da facilidade de administração, rápida absorção e efeito, especialmente útil para usuários com dificuldades de deglutição. Entretanto, a questão do sabor é primordial, pois os filmes são administrados diretamente em contato com as papilas gustativas da língua.

No desenvolvimento de filmes orodispersíveis contendo derivados xantínicos, que possuem um amargor característico, algumas estratégias foram apresentadas e podem ser utilizadas, de forma isolada ou combinada, para atenuar, corrigir ou mascarar o sabor amargo desses produtos e a avaliação das formulações desenvolvidas, por meio de análise sensorial (painéis humanos) pode ser uma ferramenta valiosa para mensurar o grau de satisfação do produto frente ao consumidor.

Desta forma, constata-se que essa nova forma de apresentação vem ganhando espaço, ora na obtenção magistral ora na industrial, pois possui grandes vantagens principalmente para pacientes pediátricos, geriátricos ou pacientes com disfagia. No entanto, é importante ressaltar que o sabor do ativo é um dos principais fatores de aceitabilidade por parte do consumidor e os derivados xantínicos, o qual neste trabalho foi descrito as diferentes estratégias de correção desse sabor marcante, fazendo o uso de flavorizantes, aromatizantes e edulcorantes para auxiliar e mascarar esse caráter amargo do derivado xantínico escolhido, a teacrina, fazendo com que o fármaco seja aceito da melhor forma pelos consumidores.

REFERÊNCIAS:

ANFARMAG série: preparações orais líquidas - **Uso de flavorizantes, corretores de sabor e edulcorantes em preparações orais líquidas. 2020.**

Disponível em: <chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.webdeskanfarmag.com.br/download/Uso_de_flavorizantes_corretores_de_sabor_e_edulcorantes_em_preparacoes_orais_liquidas.pdf> Acesso em: 19/11/2021.

ASHBURNIANA, Bradley O.; J. LE, Diane; NISHIMURA, Corin K. **Computational Analysis of Theacrine, a Purported Nootropic and Energy-Enhancing Nutritional Supplement.** Computational Analysis of Theacrine, [s. l.], 2019. Acesso em: 16/11/2021.

BALA, R.; KHANNA, S.; PAWAR, P.; ARORA, S. **Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system.** International journal of pharmaceutical investigation, v. 3, n. 2, p. 67, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757902/>. Acesso em: 15/11/2021.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. Neuroscience – **Exploring the brain. Williams and Wilkins: Baltimore.**p.122, 1996. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fb02234670>. Acesso em: 15/11/2021.

BIEDRZYCKI, A. **Aplicação da avaliação sensorial no controle de qualidade em uma indústria de produtos cárneos.** 2008. 64f. Monografia (Graduação em Engenharia de Alimentos) – Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Acesso em: 21/11/2021.

BRADLEY O. Ashburn, DIANA J. Le, CORIN K. NISHIMURA et al. **Computational Analysis of Theacrine, a Purported Nootropic and Energy-Enhancing Nutritional Supplement.** DOI: 10.4236/cc.2019.71002 Dec. 28, 2018. Disponível em : https://www.researchgate.net/publication/330069510_Computational_Analysis_of_Theacrine_a_Purported_Nootropic_and_Energy-Enhancing_Nutritional_Supplement. Acesso em: 17/11/2021.

BROGLIATO, C... **Teacrina: o que é, como usar e quais os benefícios.** Disponível em: <https://www.ativo.com/nutricao/teacrina-substitui-a-cafeina>. Acesso em: 18/11/2021.

CARVALHO, Caroline; SANTOS, Samia. **Estudo de viabilidade técnica e comercial do filme orodispersível de captopril 25mg para urgência hipertensiva.** Orientador: MARCO LAMOLHA. 2021. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (GRADUAÇÃO) - UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU, [S. I.], 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/13693>. Acesso em 11/11/2021.

CASTRO, P. M.; FONTE, P.; OLIVEIRA, A.; MADUREIRA, A. R.; SARMENTO, B.; PINTADO, M. E. **Optimization of two biopolymer-based oral films for the delivery of bioactive molecules.** Materials Science and Engineering C, v. 76, p. 171-180, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28482514/>. Acesso em: 19/10/2021.

CESAREO, Kyle R. et al. **The effects of a caffeine-like supplement, TeaCrine®, on muscular strength, endurance and power performance in resistance-trained men.** Journal of the International Society of Sports Nutrition, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2019. Acesso em: 18/11/2021.

FEDUCCIA, A. A. et al. **Locomotor activation by theacrine, a purine alkaloid structurally similar to caffeine: Involvement of adenosine and dopamine receptors.** Pharmacology, Biochemistry and Behavior, v. 102, p. 241–248, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579816/>. Acesso em: 08/11/2021.

FERNANDES, Fernando S.; SANTANA, Gislaine O.; PAIVA, Paloma P. Ferreira, Trabalho de conclusão de curso - **Incorporação de xantinas em filmes orodispersíveis**, Trabalho de conclusão de curso, graduação em Farmácia. São Paulo, 2020. Acesso em: 19/10/2021.

FERREIRA, Anderson O. et al. **Orodispersible Films for Compounding Pharmacies.** International journal of pharmaceutical compounding, v. 21, n. 6, p. 454-461, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/322568776_Orodispersible_Films_for_Compounding_Pharmacies. Acesso em: 01/11/2021.

FERREIRA, Anderson. **Guia prático da farmácia magistral**. 3 ed., rev. e ampl. - São Paulo: Pharmabooks Editora, v. 2, p. 314, 2009. Acesso em: 22/10/2021.

FERREIRA, Anderson de Oliveira e SOUZA, Gilberto Fernandes. **Preparações Orais Líquidas**, 3º edição. São Paulo: Pharmabooks, 2011. Acesso em: 17/11/2021.

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M.A.F. e POLONINI, H. C. **Guia Prático da Farmácia Magistral**, 5ª edição. Juiz de Fora: Edita, 2018. Acesso em: 19/11/2021.

FLORIEN FITOATIVOS (Distribuidora de insumos farmacêuticos/INDÚSTRIA). **Artigo científico. THEACRINE**, p. 1-5, 26 out. 2021. Disponível em: <https://florien.com.br/wp-content/uploads/2018/02/THEACRINE.pdf>. Acesso em: 02/11/2021.

FRANÇA, Elias; SANTANA, Jeferson; DIAS, Igor; ROSSETI, Marcelo; HIROTA, Vinicius; CAPERUTO, Érico. **SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA E TEACRINA EM ATLETAS DE FUTEBOL FEMININO DE ELITE**. Disponível em: <https://www.revistaremeccs.com.br/index.php/remecs/article/view/26/pdf>. Acesso em: 20/10/2021.

GALEGA QUIMICA FARMACEUTICA (Indústria). Artigo científico. **TEACRINE Compound Solutions / EUA, AUMENTO DA PERFORMANCE FÍSICA E MENTAL NO ESPORTE**, p. 1-10. 26 out. 2021. Disponível em: <https://arquivos.oficialfarma.com.br/referencias/teacrine.pdf>. Acesso em: 29/10/2021.

GALEGA QUIMICA FARMACEUTICA (Indústria). Artigo científico. **TEACRINE COMPOUND SOLUTIONS EUA, Aumento da performance física e mental**, [S. l.], p. 1-13, 26 out. 2021. Disponível em: <https://www.galena.com.br/hubfs/IC%20-%20TEACRINE.pdf?hsLang=pt-br>. Acesso em: 19/11/2021.

GENNARO, Alfonso. **A ciência e a prática farmacêutica**. [S. l.: s. n.], 2004. Acesso em: 17/10/2021.

HOFFMANN, E.M.; BREITENBACH, A.; BREITKREUTZ, J. **Advances in orodispersible films for drug delivery**. Expert opinion on drug delivery, v. 8,

n. 3, p. 299-316, 2011. Disponível em:
<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/filmes-orodispersiveis>.

Acesso em: 23/09/2021.

JUDITH, E. Thompson.; Davidow, Lawrence W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. [S. l.]: Artmed, 2013. v. 3. Acesso em: 03/11/2021.

KARKI, Sandeep et al. **Thin films as an emerging platform for drug delivery**. asian journal of pharmaceutical sciences, v. 11, n. 5, p. 559-574, 2016. Acesso em: 22/10/2021.

KARTHIK, D. R.; KEERTHY, H. S.; YADAV, Rajkumar Prasad. **A Review on Fast Dissolving Oral Films**. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, v. 9, n. 3, p. 122-128, 2021. Acesso em: 11/11/2021.

LAMOLHA, Marco Aurélio. **Desenvolvimento e avaliação de formas alternativas de suplementos de cafeína para praticantes de atividades físicas**/ Marco Aurélio Lamolha - São Paulo, 2019. f 155: il.;30 cm. Orientador: Érico Chagas Caperuto. Tese (doutorado) - Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2019. Acesso em: 10/11/2019.

LUBRIZOL LIFE SCIENCE, **Dissolving Films**, 2019. Disponível em:
<https://lubrizolcdmo.com/technical-briefs/dissolving-films/#solvent-cast-films>. Acesso em: 24/10/2021.

MACIEL, JHESSIK VANIelly. ARTIGO TCC. Orientadora: Maria Emília da Silva Menezes. 2016. **Uso de edulcorantes na diabetes: uma revisão da literatura** (BACHARELADO EM FARMÁCIA) - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE –, [S. l.], 2016. Acesso em: 19/10/2021.

MELO, Viviane S. **“Avaliação das Características Organolépticas de Comprimidos Orodispersíveis de Cafeína por Análise Sensorial”**; 2018. Acesso em: 12/10/2021.

MINIM, Valéria Paula Rodrigues. **Análise sensorial: estudos com consumidores**. Universidade Federal de Viçosa, 2006. Acesso em: 17/11/2021.

MISHRA, Renuka; AMIN, Avani. Formulation and characterization of rapidly dissolving films of cetirizine hydrochloride using pullulan as a film forming agent. **Indian journal of pharmaceutical education and research**, v. 45, n. 1, p. 71-77, 2011. Acesso em: 08/10/2021.

MUHAMMAD, Irfan; SUMEIRA, Rabel; QURATULAIN, Bukhtar; MUHAMMAD, Imran Qadir; FARHAT, Jabeen; AHMED, Khan. **Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system**. **Saudi Pharmaceutical Journal**, Volume 24, Issue 5, September 2016, Pages 537-546. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016415000626#bb0115>. Acesso em: 11/11/2021.

MUSHTAQUE, M. et al. **Novelty and Compliance of Oral Fast Dissolving Thin Film–A Patient Friendly Dosage Form**. Clin Pharmacol Biopharm, v. 10, n. 211, p. 2, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Madiha-Mushtaque/publication/349339244_Novelty_and_Compliance_of_Oral_Fast_Dissolving_Thin_Film_-_A_Patient_Friendly_Dosage_Form/links/60333b0ba6fdcc37a842544d/Novelty-and-Compliance-of-Oral-Fast-Dissolving-Thin-Film-A-Patient-Friendly-Dosage-Form.pdf. Acesso em: 17/11/2021.

[A Patient Friendly Dosage Form/links/60333b0ba6fdcc37a842544d/Novelty-and-Compliance-of-Oral-Fast-Dissolving-Thin-Film-A-Patient-Friendly-Dosage-Form.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Madiha-Mushtaque/publication/349339244_Novelty_and_Compliance_of_Oral_Fast_Dissolving_Thin_Film_-_A_Patient_Friendly_Dosage_Form/links/60333b0ba6fdcc37a842544d/Novelty-and-Compliance-of-Oral-Fast-Dissolving-Thin-Film-A-Patient-Friendly-Dosage-Form.pdf). Acesso em: 17/11/2021.

NAIK, Tarjani S.; KHSLE, A.; KANEKAR, H. **Evaluation of mouth dissolving films: Physical and chemical methods**. Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res, v. 4, p. 62-65, 2014. Disponível em: <https://eijppr.com/storage/models/article/auX3ldfzETwFzPXzDN6lOzOqbMsVygGgVZAYEPMTsCKmyO0gQz40Jmy1mlj7/evaluation-of-mouth-dissolving-films-physical-and-chemical-methods.pdf>. Acesso em: 19/10/2021.

NALLURI, Buchi N. et al. **Development and evaluation of mouth dissolving films of sumatriptan succinate for better therapeutic efficacy**. Journal of applied pharmaceutical science, v. 3, n. 8, p. 161, 2013. Acesso em: 27/10/21.

PALUDETTI, Luis Antônio **Curso RX de filmes orodispersíveis**. São Paulo: Rx Consultoria. Outubro de 2020. Acesso em: 29/10/21.

POLONINI, Hudson **Curso Strip e Patch**. São Paulo: Ortofarma. 2019. Acesso em: 12/11/2021.

RATHI V, SENTHIL V *et al.* **A Brief Review on Oral Film Technology.** *IJRAP* 2011, 2(4) 1138-1147. Acesso em: 13/10/2021.

ROSA, Mariana Simões do Couto. **Gosto umami: uma alternativa para a redução de sódio no preparo das refeições.** 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Acesso em: 19/10/2021.

SCARPA, Maria Giovanna *et al.* **Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations.** *International journal of pharmaceutics*, v. 523, n. 1, p. 327-335, 2017. Acesso em: 28/09/2021.

SHENG, Y. *et al.* **Theacrine from Camellia kucha and its health beneficial effects.** *Frontiers in Nutrition*, v. 7, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.596823/full>. Acesso em: 18/09/2021.

SILVA, Paulo José Lopes Cândido da. **Desenvolvimento de filmes orodispersíveis contendo diferentes insumos farmacêuticos ativos: controle de qualidade e estudos de estabilidade.** Normalização pela ABN. / Paulo José Lopes Cândido da Silva. - 2019. 93 p. :11 il. Orientador: Marco Antônio Fernandes Brandrão Coorientador: Hudson Caetano Polonini. Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2019. Acesso em: 13/11/2021.

SOUZA, Laís; WESLANIA VIVIANE N, Weslania; ALVES, Leda; CASSIANI, Rachel; ALVES, Dauana; DANTAS, Roberto. **Dificuldade de deglutição de medicamentos em pessoas sem disfagia.** *Medication swallowing difficulties in people without dysphagia*, [S. l.], p. 2-3, 15 set. 2019. Acesso em: 09/09/2021.

STONE, H; SIDEL, J. **Sensory evaluation practices.** 3ª ed.. San Diego: Academic Press, 2004.408p. Acesso em: 06/11/2021.

TAMANINI, FABIO. **Desenvolvimento de filme orodispersível como forma farmacêutica para incorporação de fármaco.** PÓS GRADUAÇÃO, [S. l.], p. 1-93, 20 dez. 2021. Disponível em: <https://m.uniara.com.br/arquivos/file/ppg/biotecnologia-medicina-regenerativa->

quimica-medicinal/producao-intelectual/dissertacoes/2020/fabio-tamanini.pdf.

Acesso em: 08/10/ 2021.

TEIXEIRA, L. V.. **Análise sensorial na indústria de alimentos**. Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes, Juiz de Fora, v. 64, n. 366, p. 12-21, 2009. Acesso em: 17/10/2021.

TESCAROLLO, Iara Lúcia. Et al. **Caracterização de filmes orodispersíveis formulados com flavorizantes naturais**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 04, Ed. 10, Vol. 06, pp. 05-17. ISSN: 2448-0959, Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/filmes-orodispersiveis>. Acesso em: 01/11/2021.

UMAMI. In: RUHLMAN, Michael. **Elementos da culinária de A a Z: técnicas, ingredientes e utensílios**. 1. ed. Rio de Janeiro: Zoar, 2009, p. 283. Acesso em: 13/10/2021.

VISSER, J. Carolina et al. **Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films**. Aaps pharmscitech, v. 18, n. 2, p. 267-272, 2017. Acesso em: 27/09/2021.

Zhang YH, Li YF, Wang YJ, Tan L, Cao ZQ, Xie C, et al. **Identification and characterization of N9-methyltransferase involved in converting caffeine into non-stimulatory theacrine in tea**. *Nat Commun.* (2020) 11:1473. doi: 10.1038/s41467-020-15324-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15324-7>. Acesso em: 27/10/2021.

ZENEBO, O.; PASCUET, N. Sadocco; TIGLEA, P. Instituto Adolfo Lutz (São Paulo). **Métodos físico químicos para análise de alimentos/coordenadores**, 2008. Acesso em: 28/10/2021.