

FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

SOPHIA ROGÉRIO NOGUEIRA

**FORMULAÇÃO DE GRÂNULOS PARA MASCARAMENTO DE SABOR AMARGO
DE FÁRMACOS HIDROFÍLICOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMAS
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE DESINTEGRAÇÃO INSTANTÂNEA**

GOIÂNIA/GO
2025

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,
s/nº - Setor Leste Universitário
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044
Site: <http://farmacia.ufg.br>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Sophia Rogério Nogueira

Título do trabalho: "Formulação de grânulos para mascaramento de sabor amargo de fármacos hidrofílicos para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 19/11/2025, às 15:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sophia Rogério Nogueira, Discente**, em 28/11/2025, às 17:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5786816** e o código CRC **5D51D02E**.

Referência: Processo nº 23070.059171/2025-83

SEI nº 5786816

SOPHIA ROGÉRIO NOGUEIRA

Formulação de grânulos para mascaramento de sabor amargo de fármacos hidrofílicos para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

GOIÂNIA/GO
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Nogueira, Sophia Rogério
FORMULAÇÃO DE GRÂNULOS PARA MASCARAMENTO DE SABOR AMARGO DE FÁRMACOS HIDROFÍLICOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE DESINTEGRAÇÃO INSTANTÂNEA [manuscrito] / Sophia Rogério Nogueira. - 2025.
xxxix, 39 f.

Orientador: Prof. Dr. Luis Antonio Dantas Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2025.

Inclui tabelas.

1. Mascaramento. 2. Dipirona. 3. ODTs. 4. Desenvolvimento. 5. Granulação. I. Silva, Luis Antonio Dantas, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 19 dias do mês de novembro do ano de 2025 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Formulação de grânulos para mascaramento de sabor amargo de fármacos hidrofílicos para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea”, de autoria de Sophia Rogério Nogueira, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Me. Henrique Pascoa - FF/UFG e Prof. Dr. Eric de Souza Gil - FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,5 (nove vírgula cinco), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 19/11/2025, às 15:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eric De Souza Gil, Professor do Magistério Superior**, em 19/11/2025, às 15:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Pascoa, Técnico**, em 19/11/2025, às 15:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5786803** e o código CRC **9B398516**.

RESUMO

A palatabilidade é uma das características mais críticas das preparações sólidas orais de desintegração instantânea. Portanto, a exploração de novas técnicas para mascarar o sabor aversivo dos fármacos está em demanda contínua. O estudo focou no desenvolvimento de grânulos efervescentes para a produção de formas sólidas orais de desintegração instantânea, como comprimidos orodispersíveis (ODTs), com finalidade de mascarar o sabor amargo da dipirona, um fármaco amplamente utilizado. A estratégia envolveu a seleção de excipientes adequados e o desenvolvimento de grânulos efervescentes, como etapa intermediária para a produção das ODTs, a fim de reduzir o impacto sensorial negativo. Foram preparadas 11 formulações distintas, cada uma contendo diferentes combinações e proporções de excipientes. O processo metodológico envolveu a pesagem individualizada dos componentes, padronizada para formulações de 10g, com exceção da F1 (que utilizou as quantidades conforme o artigo referência do projeto) e da F8 (adaptada devido ao uso de micropartículas de carnaúba com dipirona em menor quantidade). Os pós foram previamente tamisados a 600 μm para uniformização, enquanto os aglutinantes foram pesados separadamente e incorporados com gral e pistilo. Após a mistura, os grânulos foram formados por tamisação em malha de 1000 μm , secos em estufa a 40 °C por aproximadamente 3 horas e armazenados em frascos vedados em dessecador contendo sílica. As formulações F6, com crospovidona e amido glicolato de sódio, e a F8, de micropartículas de carnaúba, se destacaram pela melhor processabilidade e qualidade de granulação. Concluiu-se que, sob o aspecto farmacotécnico, as formulações desenvolvidas demonstraram potencial promissor, sendo necessárias etapas adicionais de caracterização físico-química e avaliação sensorial para verificar a eficiência do mascaramento de sabor.

Palavras-chaves: mascaramento, dipirona, ODTs, desenvolvimento, formulação, granulação.

ABSTRACT

Palatability is one of the most critical attributes of orally disintegrating solid dosage forms. Therefore, the exploration of novel techniques to mask the aversive taste of drugs remains in continuous demand. This study focused on the development of effervescent granules for production of orally disintegrating solid dosage forms, specifically orally disintegrating tablets (ODTs), aiming to mask the bitter taste of dipyron, a widely used drug. The strategy involved the selection of appropriate excipients and the development of effervescent granules as an intermediate step for ODT production, to reduce negative sensory impact. Eleven distinct formulations were prepared, each containing different combinations and proportions of excipients. The methodological process involved individualized weighing of components, standardized for 10 g formulations, with the exception of F1 (which followed quantities from the project reference article) and F8 (adapted due to the use of carnauba microparticles containing a smaller amount of dipyron). The powders were pre-sieved through a 600 μm mesh to ensure uniformity, while the binders were weighed separately and incorporated using a mortar and pestle. After mixing, the granules were formed by sieving through a 1000 μm mesh, dried in an oven at 40 °C for approximately 3 hours, and stored in sealed bottles within a desiccator containing silica gel. Formulations F6, containing crospovidone and sodium starch glycolate, and F8, with carnauba microparticles, stood out due to superior processability and granule quality. In conclusion, from a pharmaceutical-technological perspective, the developed formulations demonstrated promising potential, with additional stages of physicochemical characterization and sensory evaluation required to verify the effectiveness of the taste-masking approach.

Keywords: masking, dipyron, ODTs, development, formulation, granulation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REFERENCIAL TEÓRICO	6
2.1. Anatomia Periférica e Central do Sistema Gustativo	6
2.2 Fármacos e o sabor desagradável	8
2.3 Tecnologias de mascaramento de sabor	9
2.3.1 <i>Estratégias de mascaramento de sabor</i>	10
2.3.1.1 <i>Técnicas para a formulação de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea</i>	12
2.3.1.1.1 <i>Métodos de granulação</i>	14
2.3.1.1.2 <i>Seleção e combinação de excipientes específicos</i>	14
2.3.1.1.3 <i>Compactação e Tratamentos Subsequentes</i>	15
3. OBJETIVOS	16
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. METODOLOGIA	16
4.1. Levantamento bibliográfico	16
4.2. Materiais	17
5. MÉTODO	18
5.1. Pesagem dos materiais	18
5.2. Formação dos grânulos	18
5.3. Secagem e armazenamento dos grânulos	18
5.4. Caracterização dos grânulos	21
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
6.1. Resultados	21
6.2. Discussões	28
6.2.1 <i>Alinhamento estratégico entre o referencial teórico e a escolha metodológica</i>	28
6.2.2 <i>Adaptação e aplicação da formulação de referência</i>	29
6.2.3 <i>Relação dos resultados com teorias sobre processabilidade e granulação</i> ..	29
6.2.4 <i>Características observadas sobre a estabilidade das formulações</i>	30
7. CONCLUSÃO	31
8. REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

A administração oral de fármacos em formas farmacêuticas sólidas requer um grau aceitável de palatabilidade. O mascaramento do sabor é uma importante estratégia para ingredientes ativos que possuem sabor desagradável, pois é necessário garantir uma melhor aceitação por parte do paciente (Sharma and Lewis, 2010). Na indústria farmacêutica, essa abordagem é feita usando tecnologias que buscam desenvolver sistemas capazes de evitar a interação da substância ativa com as papilas gustativas, ou alterar a percepção gustativa, resultando na redução ou eliminação da resposta sensorial negativa (Ayenew et al., 2009; Tripathi et al., 2011).

Os desenvolvimentos recentes na tecnologia de mascaramento de sabor têm apresentado soluções viáveis e plataformas de dosagem robustas com excelentes propriedades de mascaramento de sabor (Thomas, 2020). Diferentes estratégias disponíveis para mascarar o sabor amargo de fármacos incluem uma etapa cuidadosa e racional de *screening* dos excipientes (Amelian et al., 2017). Agentes flavorizantes e efervescentes demonstram ser úteis e vantajosos para administração oral de fármacos e têm sido empregados como excipientes em formulações desenvolvidas para mascaramento de sabor, por atuarem fornecendo um sabor mais agradável e aumentando o efeito organoléptico através da efervescência, o que provoca uma sensação positiva nos pacientes (Sohi et al., 2004; Wehling et al., 1993).

Formas farmacêuticas de dissolução rápida tem se apresentado como abordagem tecnológica viável e promissora para mascarar o sabor amargo de fármacos. Formulações sólidas, como grânulos e comprimidos efervescentes/de rápida desintegração, comprimidos mastigáveis e minicomprimidos sublinguais, têm sido descritas como estratégias da tecnologia farmacêutica para mascaramento de fármacos com sensoriais desagradáveis (Fu et al., 2004; Douroumis, 2007). Assim, o objetivo desse trabalho foi desenvolver formas sólidas orais de desintegração instantânea, como grânulos efervescentes, visando o mascaramento de sabor desagradável de um fármaco hidrofílico modelo, a dipirona.

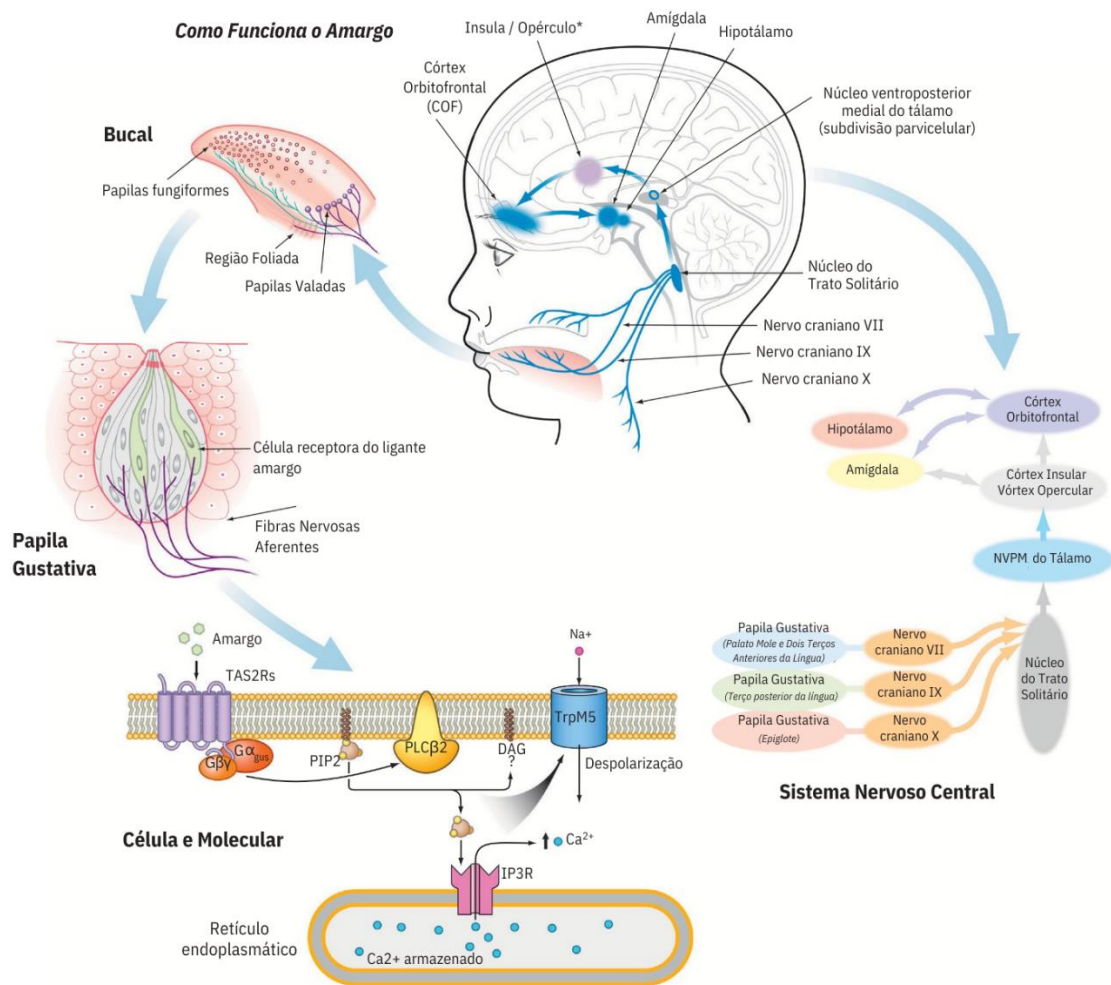
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Anatomia Periférica e Central do Sistema Gustativo

A percepção gustativa constitui um fenômeno sensorial e multifatorial complexa que pode ser classificada em doce, ácido, amargo, salgado, umami, picância e adstringência, sendo resultante da interação de diferentes substâncias químicas com os receptores presentes nas

papilas gustativas da cavidade oral (Chikazoe et al., 2019). O principal órgão sensorial da gustação é as papilas gustativas, estruturas constituídas por um agrupamento de células epiteliais especializadas, das quais uma fração atua como receptora (Figura 1). As proteínas responsáveis pela detecção dos estímulos químicos são expressas nas membranas apicais das microvilosidades, que se estendem até um poro localizado no epitélio, possibilitando o contato direto com o ambiente oral (Mennella et al., 2013).

Figura 1 – Imagem ilustrativa demonstrando o mecanismos do processo da percepção amarga.



Fonte: Adaptado de Mennella et al., 2013.

Legenda: A figura ilustra a complexidade dos mecanismos envolvidos entre a aplicação do estímulo amargo e a geração da resposta comportamental, evidenciando uma variedade de potenciais alvos para estratégias de modulação do amargor em medicamentos. DAG = Diacilglicerol; G α _{gus} = subunidade alfa da proteína G-gusducina; G $\beta\gamma$ subunidades beta e gama da proteína G; IP3R = receptor de inositol trifosfato; PIP2 = fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; PLC β 2 = fosfolipase C beta 2; TrpM5 = canal iônico da subfamília M de

potenciais receptores transitórios, membro 5; VPMPC = núcleo ventral pósteromedial, subdivisão parvicelular.

* A ínsula/opérculo encontra-se, na realidade, lateral ao plano sagital representado.

A detecção do gosto amargo inicia-se quando uma substância com essa característica entra em contato com a língua e interage com receptores T2R acoplados à proteína G (TAS2R) da membrana apical das células gustativas (Figura 1). Essa interação promove uma série de sinalizações intracelulares que geram a liberação de neurotransmissores, os quais ativam fibras nervosas aferentes responsáveis por conduzir o sinal, até o cérebro por meio dos nervos cranianos. As papilas gustativas encontram-se distribuídas em diferentes áreas do epitélio oral, faríngeo e laríngeo, sendo cada região inervada por distintos ramos dos nervos cranianos (Mennella et al., 2013).

Um dos fatores cruciais da sobrevivência dos seres vivos é a habilidade de diferenciar alimentos seguros de nocivos. Dois sentidos essenciais envolvidos nesse processo são paladar e o olfato, pois criam associações entre sabores/odores e experiências negativas ou positivas. Por exemplo, os receptores do sabor doce ajudam na seleção de alimentos ricos em energia e nutrientes, enquanto os receptores do sabor amargo atuam na defesa contra a ingestão de substâncias tóxicas e perigosas, formando a base para a sensação oral de repulsa (Mennella et al., 2013; Zhang et al., 2025).

2.2. Fármacos e o sabor desagradável

A maioria dos fármacos atua interferindo em processos fisiológicos celulares e, em doses elevadas, pode apresentar efeito tóxico. Nesse contexto, acredita-se que o gosto amargo tenha evoluído como um mecanismo de defesa contra a ingestão de substâncias potencialmente nocivas, o que justifica o fato de muitos fármacos apresentarem esse sabor característico (Mennella et al., 2013).

Fármacos com sabor desagradável frequentemente são administrados em sua forma injetável ou ingeridos na forma de comprimidos revestidos, o que evita a estimulação dos quimiorreceptores orais e, conseqüentemente, o gosto amargo não é percebido (Coupland & Hayes, 2016). Formulações orais geralmente são mais convenientes e menos invasivas, o que pode melhorar a adesão do paciente ao tratamento e reduzir os custos de saúde associados às injeções (Sanjay et al., 2025), no entanto esse tipo de administração ainda é um desafio para crianças em idade pré-escolar e idosos (Sanjay et al., 2025; Coupland & Hayes, 2016). Pessoas dessa faixa etária podem possuir certa dificuldade para ingerir formas sólidas, e, por essa razão,

formulações líquidas e comprimidos orodispersíveis costumam ser os modelos de administração preferidos e mais recomendados (Sanjay et al., 2025; Coupland & Hayes, 2016).

Os comprimidos de desintegração rápida (ODTs), representam uma forma farmacêutica com a propriedade única de se desintegrar em segundos na cavidade oral, sem a necessidade de água. Porém, o seu desenvolvimento enfrenta desafios complexos que precisam ser levados em consideração (Parkash et al., 2011; Sanjay et al., 2025). Uma característica primordial é a desintegração instantânea, que frequentemente exige uma estrutura altamente porosa. No entanto, essa porosidade não pode comprometer a resistência mecânica do comprimido, que deve ser suficiente para suportar o manuseio e a embalagem (Parkash et al., 2011). Outro desafio é o sabor dos princípios ativos, por muitos possuírem sabores desagradáveis, o que é particularmente problemático para formulações orodispersíveis (Parkash et al., 2011). Este obstáculo é acentuado no caso de fármacos hidrossolúveis, em razão da dissolução ocorrer mais rápida na saliva, liberando uma concentração elevada de moléculas altamente amargas de forma quase instantânea, o que sobrecarrega e supera a capacidade de mascaramento de estratégias convencionais e mais simples, como o uso isolado de edulcorantes e aromatizantes (Sohi et al., 2004; Sharma & Lewis, 2010). Além disso, propriedades intrínsecas do fármaco também influenciam diretamente o desempenho do comprimido final, sendo a solubilidade, o tamanho da partícula e a higroscopicidade fatores críticos que devem ser remediados (Parkash et al., 2011; Tripathi et al., 2011).

2.3. Tecnologias de mascaramento de sabor

O mascaramento do sabor é um pré-requisito essencial para medicamentos amargos, visando tanto sua aceitação em testes de mercado quanto a adesão do paciente, especialmente entre os públicos pediátrico e geriátrico (Sharma & Lewis, 2010; Ayenew et al., 2009). Um escopo ideal para seu desenvolvimento é seguir princípios fundamentais, como a exigência de poucos e baratos equipamentos e processos, a utilização de poucos excipientes diferentes, com um baixo custo e fácil aquisição e a utilização de excipientes com uma ampla margem de segurança com geração de baixos efeitos adversos (Fating et al., 2022).

As principais tecnologias atuam reduzindo a solubilidade do fármaco na saliva, mantendo sua concentração abaixo do limiar de detecção (Sharma & Lewis, 2010; Ayenew et al., 2009). Uma variedade de tecnologias é capaz de mascarar o sabor desagradável de fármacos, porém devem ser utilizadas com cuidado para não comprometer a farmacocinética deste (Fating et al., 2022).

Interpretando as análises de Tripathi et al. (2011), Ayenew et al. (2009) e Fating et al. (2022), podemos afirmar que o desenvolvimento de uma formulação para o mascaramento do sabor amargo é um processo complexo e multifatorial, que vai além da simples adição de flavorizantes. A estratégia ideal é definida por uma análise das características intrínsecas do princípio ativo (IFA) e dos objetivos terapêuticos do medicamento final. Entre os fatores considerados críticos para o IFA, destacam-se a intensidade do gosto amargo da própria molécula, pois um sabor extremamente aversivo exigirá técnicas de mascaramento mais robustas; a dose terapêutica a ser administrada, uma vez que cargas elevadas do fármaco representam um desafio maior para serem mascaradas e suas propriedades físico-químicas, como solubilidade e características iônicas, pois determinam como o fármaco interage com os excipientes e com o meio oral (Tripathi et al., 2011; Ayenew et al., 2009; Fating et al., 2022).

Além disso, os parâmetros de desempenho do produto final devem ser preservados, como a velocidade de desintegração e dissolução necessárias para garantir a eficácia, o perfil de liberação desejado (se imediato, modificado ou de liberação prolongada), a biodisponibilidade esperada e, por fim, a forma farmacêutica requerida (como comprimido, grânulos, solução oral ou orodispersível), devido às restrições e condições específicas para as técnicas aplicáveis. Por isso, o sucesso do mascaramento de sabor consiste no equilíbrio entre neutralizar o paladar indesejado e manter a integridade farmacotécnica e a eficácia terapêutica do produto (Tripathi et al., 2011; Ayenew et al., 2009; Fating et al., 2022).

Nos últimos anos, uma variedade de estratégias tem sido empregada para mascarar o sabor amargo de fármacos, incluindo o uso de ingredientes como aromatizantes, edulcorantes e aminoácidos. Alternativas abrangem tanto métodos mais convencionais, como a granulação e o revestimento com polímeros, quanto tecnologias mais especializadas, como o uso de resinas de troca iônica, a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas e o processo de liofilização (Sohi et al., 2004). Outras abordagens eficazes incluem o congelamento por aspersão com lipídios, a criação de emulsões múltiplas e a utilização de substâncias como gelatina, amido gelatinizado, lipossomos, lecitinas, tensoativos, sais ou membranas poliméricas (Sohi et al., 2004).

2.3.1. Estratégias de mascaramento de sabor

O mascaramento do sabor, aspecto de importância crescente para garantir a adesão do paciente ao tratamento, emprega uma variedade de metodologias. Tais métodos podem ser classificados, de forma abrangente, nas categorias física, físico-química e organoléptica (Fating

et al., 2022). As técnicas físicas de mascaramento criam barreiras que isolam o fármaco das papilas gustativas, impedindo sua dissolução ou contato direto na boca (Fating et al., 2022). Já métodos físico-químicos envolvem alterar a natureza molecular do fármaco ou formar complexos que reduzem a dispersão do amargo na saliva (Fating et al., 2022; Sanjay et al., 2025). Além disso, estratégias organolépticas empregam aditivos para alterar diretamente as características sensoriais da formulação, mas sem modificar o IFA (Insumo Farmacêutico Ativo), incluindo adoçantes, aromatizantes e agentes inibidores de sabor indesejado (Ayenew et al., 2009; Fating et al., 2022).

As técnicas de mascaramento físico e organoléptico apresentados na literatura incluem diferentes abordagens promissoras, como a utilização de compostos efervescentes (Sohi et al., 2004; Huynh et al., 2023) e adoçantes e flavorizantes (Ayenew et al., 2009). Cada uma dessas abordagens possui vantagens e desafios específicos, sendo selecionados com base nas características do fármaco e nos objetivos da formulação.

Foi demonstrado que os agentes efervescentes são úteis e vantajosos para a administração oral de fármacos, além de serem empregados como agentes de mascaramento de sabor para formas farmacêuticas que não são dissolvidas em água antes da administração (Sohi et al., 2004). O efeito de efervescência (“fizzing”) proporcionado por esses compostos aumenta os efeitos organolépticos do comprimido, gerando sensações agradáveis ou prazerosas (Wehling et al., 1993). O termo "agente efervescente" inclui compostos que liberam gás por meio de uma reação química, que geralmente surge da interação entre uma fonte de ácido solúvel e uma fonte de dióxido de carbono, como um carbonato ou bicarbonato alcalino, e produz gás carbônico ao entrar em contato com água ou saliva (Pather et al., 2002). Para provocar a efervescência, podem ser utilizadas como fontes de ácido solúvel quaisquer uma que sejam seguras para o consumo humano e podem incluir ácidos alimentares, como cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico e succínico. As fontes de carbonato incluem sais carbonatos e bicarbonatos sólidos e secos, como, preferencialmente, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio e carbonato de potássio, carbonato de magnésio e similares. (Pather et al., 2002; Savant et al., 2021). Como estratégia de melhoramento do sabor ou desempenho de um comprimido, a quantidade da fonte de ácido ou de carbonato pode exceder a quantidade do outro componente e neste caso, é aceitável que a quantidade adicional de qualquer um dos dois possa permanecer não reagida, para assim cumprir com o objetivo (Pather et al., 2002).

A aceitabilidade máxima das ODTs pelo paciente é observada quando elas proporcionam sabor e sensação na boca agradáveis. Para conferir essa propriedade aos

comprimidos, vários edulcorantes e aromas podem ser empregados (Parkash et al., 2011). A utilização de adoçantes (edulcorantes) e flavorizantes é a principal e mais simples abordagem para o mascaramento do sabor, especialmente no caso de formulações pediátricas, comprimidos mastigáveis e formulações líquidas. No entanto, essa abordagem não é muito bem-sucedida para fármacos muito amargos e altamente solúveis em água (Sohi et al., 2004). Os edulcorantes são comumente usados em combinação com outras tecnologias de mascaramento de sabor. Eles podem ser misturados a uma formulação preparada para um posterior revestimento, ou adicionados ao líquido de revestimento (Ayenew et al., 2009). Normalmente, são utilizados excipientes à base de açúcar, pois são altamente solúveis em água, dissolvem-se rapidamente na saliva e proporcionam sabor agradável e uma boa sensação na boca ao produto final (Parkash et al., 2011). Edulcorantes sintéticos, como a sucralose, são comumente usados na maioria dos produtos com sabor mascarado, e viável ser usada com ácidos fisiologicamente aceitáveis (por exemplo, ácido cítrico) para aumentar a eficiência do mascaramento do sabor pelo edulcorante (Ayenew et al., 2009).

2.3.1.1. *Técnicas para a formulação de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea*

Existem diversas abordagens já bem estabelecidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea (ODTs), como mostra o Quadro 1, apresentada no trabalho de Fu et al. (2004). Segundo o autor, as tecnologias para ODTs geralmente são classificadas de acordo com o método de fabricação utilizado e envolvem a liofilização (freeze-drying), moldagem e compressão, sendo a última a mais comum. Além disso, podem ser utilizadas abordagens específicas, como métodos especiais de granulação, seleção e combinação de excipientes específicos e realização de tratamentos especiais pós compressão.

Quadro 1 – Resumo de tecnologias utilizadas no preparo de ODTs.

Base da tecnologia	Empresa	Tecnologia
Processo de Liofilização	Cardinal Health	Zydis®
	Janssen Pharmaceutica	Quicksolv®
	Pharmalyoc	Lyoc®
	Elan	NanoCrystal™
Processo de algodão doce	Biovail (Fuisz)	FlashDose®
Processo de compressão	Cima Labs	OraSolv®/DuraSolv®

	Yamanouchi	WOWTAB®
	Elan Corp.	Fast Melt®
	Ethypharm	Flashtab®
	Eurand	AdvaTab™/Ziplets®
	KV Pharmaceutical	OraQuick®
	SPI Pharma	Pharmburst™
	Akina	Frosta®

Fonte: Adaptado de Fu et al., 2004.

Como evidenciado por Dobetti (2001) no Quadro 2, as abordagens de compressão são melhores alternativas para fármacos hidrossolúveis, com bom custo-benefício e eficiente a uma escala industrial, por isso seria a melhor técnica a ser aplicada para o presente trabalho.

Quadro 2 - Resumo das vantagens e desvantagens das diferentes tecnologias para preparação de formas farmacêuticas de rápida desintegração.

Tecnologia	Vantagens	Desvantagens
Ziplets®	Baixo custo de produção	Não aplicável para compostos hidrossolúveis
	Uso de equipamentos/materiais padrão	
	Muito boa resistência física	
Liofilização	Dissolução imediata (< 5 s)	Pouca resistência física
		Alto custo de produção
		Baixa dosagem em fármacos hidrossolúveis
Moldagem	Dissolução muito rápida (5 – 15 s) Alta dosagem	Alto custo de produção
		Fraca resistência mecânica
		Possíveis limitações em estabilidade
Compressão (padrão)	Baixo custo de produção	Capacidade de desintegração limitada pelo tamanho e dureza dos comprimidos
	Uso de equipamentos/materiais padrão	
	Alta dose	
	Boa resistência física	
Compressão (efervescente)	Uso de equipamentos padrão	Operação em baixa umidade controlada
	Alta dosagem	
	Boa resistência física	Necessidade de um blister totalmente impermeável
	Agradável sensação efervescente na boca	

Fonte: Adaptado de Dobetti, 2001.

A moldagem dos comprimidos consiste em adicionar um solvente (geralmente etanol ou água) à uma mistura em pó e, em seguida, moldar a massa criada sob pressões menores do que as utilizadas na compressão convencional de comprimidos. Após essa etapa, o solvente pode ser removido por secagem ao ar (Fu et al., 2004). Nesse método os comprimidos são moldados a uma pressão mais baixa do que os convencionais, o que gera uma estrutura mais

porosa e melhora sua dissolução. No entanto, os comprimidos moldados normalmente não possuem grande resistência mecânica, ou seja, eles possuem maior chance de erosão e quebra durante o manuseio e abertura de blisters (Fu et al., 2004).

O emprego de prensas na produção de comprimidos de dissolução rápida apresenta-se como uma alternativa altamente vantajosa, como anteriormente apresentado, contudo tais equipamentos foram originalmente desenvolvidos para a compressão de comprimidos convencionais. Para esse tipo de forma farmacêutica, a porosidade não é uma característica almejada, principalmente para assegurar a resistência mecânica do comprimido e, por isso normalmente nesse processo, são aplicadas forças de compressão elevadas (Fu et al.; 2004). Estratégias têm sido desenvolvidas para combinar a alta porosidade e resistência adequada do comprimido utilizando uma prensa de comprimidos em sua produção, como métodos diversos de granulação, seleção e combinação de excipientes específicos e aplicação de tratamentos posteriores aos comprimidos (Fu et al., 2004).

2.3.1.1.1. Métodos de granulação

Dentre as técnicas de granulação, as mais comuns são a granulação por via úmida e granulação por via seca. Na granulação por via úmida convencional utiliza-se um líquido de umedecimento, mais usualmente a água ou outros solventes orgânicos voláteis, isolados ou contendo substâncias aglutinantes, acrescentado a uma mistura de componentes em pó para a produção dos grânulos (Couto et al., 2000). No método de granulação úmida tradicional, a massa úmida é forçada através de uma tamis para produzir grânulos úmidos, que então seguem para secagem (Aulton et al., 2013). Já a granulação por via seca, ocorre associando alta pressão de compactação e com adjuvantes primários tecnológicos com capacidade coesivas, denominados de aglutinantes, sob a forma de pós secos. Dentre inúmeros adjuvantes com tal capacidade, destacam-se a celulose microcristalina, lactose, dextrose, sacarose, sulfato de cálcio, PEG 4000 e trifosfato de cálcio. A próxima fase consiste na transformação da massa compactada nos grânulos, a qual pode ser realizada através de moinhos, granuladores rotatórios ou oscilantes ou tamisadores-granuladores. As características de dureza e friabilidade da massa compacta, assim como sua homogeneidade, impactam diretamente na qualidade da operação e do produto final (Aulton et al., 2013; Couto et al., 2000).

2.3.1.1.2. Seleção e combinação de excipientes específicos

A compressão direta para a produção de comprimidos de dissolução rápida pode ser adaptada mediante a seleção combinada de superdesintegrantes, excipientes solúveis em água e agentes efervescentes, que conferem desintegração acelerada e resistência física satisfatória (Parkash et al., 2011). O entendimento das propriedades dos superdesintegrantes se esclareceu quando Caramella et al. (1990) descobriram que a eficiência da desintegração se baseia no conceito de força equivalente, que seria a combinação da força de intumescimento (pressão mecânica exercida por um material à medida que se expande em volume) e da quantidade de absorção de água. A força equivalente expressa a capacidade de um desintegrante de transformar a água absorvida em força de intumescimento (ou desintegração). A otimização da desintegração de comprimidos foi definida por meio da concentração crítica do desintegrantes (Dobetti, 2001).

A escolha do superdesintegrante em uma formulação depende diretamente da natureza do fármaco utilizado, pois a solubilidade do IFA pode afetar a velocidade e o mecanismo de desintegração do comprimido. Fármacos hidrossolúveis tendem a dissolver-se em vez de se desintegrar, enquanto os insolúveis tendem a desintegrar-se quando uma quantidade adequada de desintegrantes é incluída na formulação (Parkash et al., 2011). No trabalho de Dobetti (2003) e Fu et al. (2004), foram resumidos e classificados os tipos de desintegrantes e superdesintegrantes:

- 1) Amido e amidos modificados: incluem amidos naturais (como amido de milho e amido de batata), amidos diretamente compressíveis (como amido 1500), amidos modificados (como carboximetilamidos e amido glicolato de sódio) e derivados de amido (como amilose);
- 2) Polivinilpirrolidona reticulada (exemplo, crospovidona);
- 3) Celuloses modificadas (como, carboximetilcelulose de sódio reticulada);
- 4) Ácido algínico e alginato de sódio;
- 5) Celulose microcristalina;
- 6) Sais de copolímero de ácido metacrílico-divinilbenzeno.

As categorias preferidas são (1), (2) e (3) listadas acima, que são os compostos com capacidade superdesintegrante.

2.3.1.1.3. *Compactação e tratamentos subsequentes*

A presença de uma estrutura altamente porosa na matriz do comprimido é o fator chave para a desintegração rápida de ODTs. Embora os comprimidos convencionais contenham

ingredientes altamente solúveis em água, frequentemente não se desintegram rapidamente devido à sua baixa porosidade (Parkash et al., 2011). Para melhorar a porosidade, podem ser utilizadas substâncias voláteis, como ureia, carbonato de amônio, bicarbonato de amônio, hexametilenotetramina e cânfora. Estas substâncias são incorporadas na formulação do comprimido e subsequentemente removidas por sublimação, criando uma estrutura porosa em sua matriz (Fu et al., 2004).

Nesse contexto, o presente trabalho se baseia nas estratégias de mascaramento de sabor de fármacos hidrofílicos para formular grânulos de caráter efervescente, utilizando a dipirona como fármaco modelo, para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea (ODTs) com sabor amargo mascarado.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Realizar o desenvolvimento farmacotécnico de grânulos, para a obtenção de formas sólidas orais de desintegração instantânea, visando o mascaramento de sabor desagradável de fármaco hidrofílico modelo, a dipirona.

3.2. Objetivos específicos

- Pesquisar na literatura e sistematizar diferentes estratégias tecnológicas exploradas para o mascaramento de fármacos de sabor desagradável.
- Realizar o *screening* de diferentes excipientes que possam ser utilizados no preparo de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea para mascaramento de sabor de fármacos.
- Preparar grânulos efervescentes visando o mascaramento de sabor da dipirona, um fármaco modelo.

4. METODOLOGIA

4.1. Levantamento bibliográfico

No início do estudo foi realizado o levantamento bibliográfico de estratégias de formulações sólidas orais de rápida desintegração para mascaramento de sabor desagradável de fármacos, em que foi feita busca por artigos, textos técnicos e material acadêmico, como livros,

dissertações e teses, que abordem a temática. Para maximizar a busca, foram usados descritores em português e em inglês, como “*disintegration*”, “*masking*”, “*flavor*”, “*taste-masked*”, “*bitter*”, “ODTs”, “mascaramento”, “amargo”, e selecionados artigos experimentais e de revisão.

Os artigos identificados no levantamento bibliográfico foram selecionados e avaliados com base na pertinência do tema, na efetividade das estratégias relatadas e na coerência metodológica com os objetivos do presente estudo. Não foram selecionados artigos que não se alinhavam com estes objetivos, com dados insuficientes, métodos pouco descritos ou inconsistentes e técnicas pouco acessíveis. A seleção dos excipientes foi realizada relacionando os componentes mais utilizados, com suas propriedades físico-químicas e características farmacotécnicas e a disponibilidade no laboratório de nanotecnologia farmacêutica e sistemas de liberação de fármacos (FarmaTec – FF/UFG). Após essa definição, foi iniciada a manipulação das formulações e adaptações conforme necessidade.

4.2. Materiais

Como fármaco modelo foi utilizada Dipirona Sódica, fornecida e doada por Via Farma Importadora LTDA. Os aglutinantes utilizados foram Kolliphor® HS15 (BASF Pharma), Soluplus® (BASF Pharma), Propilenoglicol, PVP K30, PEG 6000 e Oppanol® B 15 N (BASF Pharma). Para mascaramento físico do sabor foi utilizado sacarose e sucralose (Zero-Cal – Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.). Como excipientes da formulação foram utilizados carbonato de cálcio (Unimin do Brasil Ltda.), carbonato de sódio anidro (Quimex Industria e Comercio de Produtos de Limpeza Ltda.), fosfato de sódio bibásico anidro (Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda.), fosfato de potássio monobásico (Dinâmica Química Contemporânea Ltda.), lactose micronizada (Alibra Ingredientes Ltda.), crospovidona micronizada (ISP Chemical LCC – Ashland), glicolato de amido sódico (DFE Pharma®), bicarbonato de sódio (Indukern do Brasil Química Ltda.) e ácido cítrico anidro (PharmaSpecial).

Para pesagem e manipulação das fórmulas foram utilizadas espátulas, e placa de petri descartável e os tamises L3P Sonic Sifter Separator Sieve U.S. Standard Serles (Fisher Scientific®). Para uniformização dos excipientes da formulação foi utilizado o tamis Number L3S30 de tamanho 600µm, e para formação dos grânulos, os tamises Number L3S18 de tamanho 1000µm. O armazenamento foi feito com frascos de vidro transparentes e

PARAFILM® M (Sigma-Aldrich). Além disso, foram utilizados balança analítica ME104/A (METTLER TOLEDO®), estufa Nova Ética® e estereomicroscópio Leica EZ4 D®.

5. MÉTODO

5.1. Pesagem dos materiais

Para o desenvolvimento dos protótipos foram seguidos os mesmos métodos para pesagem, em que para todos foi considerado uma formulação de 10 a 10,6 g no total, menos na formulação 8 (F8), pois foram utilizadas micropartículas de carnaúba com dipirona, desenvolvidas por outro trabalho do grupo, e devido a pouca quantidade desse material as proporções foram adaptadas, e na formulação 1 (F1), pois as quantidades foram seguidas com base no trabalho de Huynh et al. (2023). Para o desenvolvimento de formulações, vários parâmetros foram testados e combinações de excipientes analisadas, seguindo diferentes proporções em cada uma, como mostrado na Tabela 1.

Os materiais em forma de pó foram pesados e, em seguida, tamisados (600µm) para uniformização dos tamanhos. A pesagem dos aglutinantes foi feita em vidro de relógio, separada dos excipientes. A pesagem do Oppanol® foi feita em béquer de 50 mL e para melhor incorporação com os excipientes foi feita fusão em chapa metálica a 100-150 °C.

5.2. Formação dos grânulos

A formação dos grânulos foi realizada através da técnica de granulação úmida, em que no momento da mistura dos componentes, foi realizada a incorporação da dipirona com os aglutinantes e então essa mistura foi acrescentada aos excipientes já homogeneizados. Após feita toda a combinação, a massa formada foi granulada através de um tamis tamanho 1000µm.

5.3. Secagem e armazenamento dos grânulos

Após a formação dos grânulos, as formulações foram colocadas em estufa a 40 °C e retiradas após secarem (aproximadamente 3 horas). Em seguida, foram armazenadas em frasco transparente sendo vedados com PARAFILM® M e mantidas em dessecador com sílica.

Tabela 1 - Quantidade dos componentes presentes em cada formulação.

Nº	Dipirona (g)	Kolliphor (g)	PEG 6000 (g)	PG (g)	Sacarose (g)	CaCO ₃ (g)	AC (g)	Na ₃ PO ₄ (g)	KH ₂ PO ₄ (g)	EM (g)	NaHCO ₃ (g)
F1	0,15	0,09	0,05	0,1	0,12	0,475	0,4	0,275	0,4	0,015	0,8
F2	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	-	1,0	0,6	0,9	-	2,0
F3	0,5	1,0	-	0,5	-	-	1,0	0,6	0,9	-	2,0
F4	0,5	1,0	-	0,5	-	-	1,0	0,6	0,9	-	2,0
F5	0,5	1,0	-	0,5	-	-	1,0	0,6	0,9	-	2,0
F6	0,5	1,0	-	0,5	-	-	1,0	0,6	0,9	-	1,0
F7	2,0	0,5	-	0,5	-	-	0,5	0,5	0,5	-	1,0
F8	*	0,25	-	0,25	-	-	0,25	0,25	0,25	-	0,5
F9	2,0	0,5	-	0,5	-	-	0,25	0,5	0,5	-	0,5
F10	2,0	0,5	-	0,5	-	-	-	0,5	0,5	-	-
F11	2,0	0,5	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 1 - Quantidade dos componentes presentes em cada formulação (continuação).

Nº	PVPK30 (g)	Soluplus (g)	Na ₂ CO ₃ (g)	Lactose (g)	Crospovidona (g)	AG (g)	Sucralose (g)	MPC (g)	Oppanol (g)	Quantidade total (g)	Concentração de Dipirona (%)
----	---------------	-----------------	--	----------------	---------------------	-----------	------------------	------------	----------------	----------------------------	------------------------------------

F1	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	3,375	4,4
F2	0,5	0,5	1,0	0,5	0,25	0,25	-	-	-	10,5	4,8
F3	0,5	1,0	1,0	0,5	0,25	0,25	0,6	-	-	10,6	4,7
F4	1,0	0,5	1,0	0,5	0,25	0,25	0,6	-	-	10,6	4,7
F5	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	0,6	-	-	10,6	4,7
F6	0,5	0,5	1,0	0,5	1,0	1,0	0,6	-	-	10,6	4,7
F7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75	0,75	1,0	-	-	10,0	20,0
F8	0,25	0,25	0,25	0,25	0,375	0,375	0,5	1,0	-	5,0	16,7
F9	0,5	0,5	0,25	0,5	0,75	0,75	1,0	-	1,0	10,0	20,0
F10	0,5	0,5	-	0,5	1,0	1,0	1,0	-	1,5	10,0	20,0
F11	0,5	0,5	-	0,5	1,0	1,0	1,0	-	2,5	10,0	20,0

Fonte: elaboração própria.

Legenda: PG: propilenoglicol; AC: ácido cítrico; EM: estearato de magnésio; AG: amido glicolato de sódio; MPC: micropartículas de carnaúba. Kolliphor, PEG 6000, propilenoglicol, PVPK30, Soluplus e Oppanol possuem função aglutinante, promovendo a coesão dos componentes em pó. Sacarose e sucralose foram adicionadas como adoçantes. Carbonato de cálcio, carbonato de sódio, ácido cítrico e bicarbonato de sódio cumprem o papel de agentes efervescentes. Fosfato de sódio, fosfato de potássio e lactose fornecem volume à formulação. Crospovidona e amido glicolato de sódio atuam como superdesintegrantes e o estearato de magnésio como lubrificante.

*A dipirona está incorporada nas micropartículas de carnaúba na quantidade de 1,0 g.

5.4. Caracterização dos grânulos

Após a secagem, os grânulos foram avaliados em estereomicroscópio nos aumentos de 0.8x, 1.25x e 3.5x.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1. Resultados

Através do levantamento bibliográfico identificou-se 32 artigos experimentais viáveis de utilização, encontrados utilizando majoritariamente a plataforma PUBMED. As principais estratégias abordadas encontradas para produção das ODTs foram granulação e compressão direta, e para mascaramento de sabor foram o mascaramento físico, organoléptico e uma combinação dos dois, conforme a Tabela 2.

Para o presente trabalho, optou-se pela escolha de métodos acessíveis e simples, com bom custo-benefício e eficientes a uma escala industrial, além de técnicas condizentes com a característica do fármaco modelo escolhido (dipirona) e equipamentos que fossem possíveis de se utilizar no laboratório em que a pesquisa foi realizada. Dessa forma, as abordagens de granulação úmida, com o uso de aglutinantes, para compressão direta e a combinação do mascaramento físico e organoléptico se mostram as melhores alternativas para o cumprimento desse objetivo.

Como referência para primeira formulação foram utilizadas as pesquisas de Huynh et al. (2023) sobre as preparações e caracterizações de grânulos efervescentes contendo dispersão sólida de azitromicina, promovendo o aumento de solubilidade, mascaramento de sabor e proteção ácida digestiva. A escolha desse artigo foi em razão da semelhança com os objetivos que este trabalho procurava atingir, através da utilização das mesmas técnicas, apesar das diferenças físico-químicas entre os fármacos.

Os autores realizaram a preparação de uma dispersão sólida contendo a azitromicina e então o desenvolvimento de grânulos efervescentes contendo essa dispersão. Para este trabalho, a dispersão sólida foi substituída por uma mistura de aglutinantes com dipirona. A proporção de alguns excipientes da formulação 25 (F25) desenvolvida e denominada por Huynh et al. (2023) foi utilizada como referência para a preparação da primeira formulação (F1).

Foram preparadas 11 formulações de grânulos efervescentes, em que durante seus desenvolvimentos foram avaliadas em relação a processabilidade da massa úmida e qualidade de granulação, e adaptadas conforme o necessário para atingir parâmetros mais adequados.

Tabela 2 – Estratégias para preparação e mascaramento de sabor de ODTs.

IFA	Estrat. preparação de ODTs	Estrat. mascaramento de sabor	Referência
Furosemida	Granulação seca e compressão direta	Mascaramento organoléptico	Kawano et al. (2010)
Cloridrato de propiverina	Compressão direta	Combinação de mascaramento físico e organoléptico	Matsui et al. (2015)
Famotidina	Compressão direta	Combinação de revestimento com etilcelulose e aditivos organolépticos	Sugiura et al. (2012)
Cloridrato de olopatadina	Compressão direta	Mascaramento organoléptico	Sotoyama et al. (2017)
Cloridrato de clindamicina	Compressão direta	Mascaramento físico (revestimento)	Cantor et al. (2014)
Paracetamol	Compressão direta	Mascaramento físico (revestimento)	Ayub et al. (2021)
Maleato de clorfeniramina	Compressão direta	Encapsulamento em micropartículas	Lou et al. (2014)
Itoprida HCl	Compressão direta	Formação de microesferas	Shah et al. (2012)
Tinidazol	Compressão direta	Complexação com resinas de troca iônica (Indion 294/204)	Jagdale et al. (2011)
Ranitidina	Compressão direta	Mascaramento organoléptico	Hesari et al. (2016)
Cloridrato de donepezil	Compressão direta	Complexo com resina de troca iônica por spray-drying	Kim et al. (2013)
Paracetamol e Cafeína	Compressão direta	Mascaramento físico (revestimento)	Dražković et al. (2017)
Co-trimoxazole	Compressão direta	Combinação de mascaramento físico e organoléptico	Tafere et al. (2021)

Tabela 2 – Estratégias para preparação e mascaramento de sabor de ODTs (continuação).

IFA	Estrat. preparação de ODTs	Estrat. mascaramento de sabor	Referência
Pioglitazona	Compressão direta	Combinação de mascaramento físico e organoléptico	Nakano et al. (2013)
Diclofenaco	Granulação úmida e compressão direta	Combinação de mascaramento físico e físico-químico	Guhmann et al. (2014)
Paracetamol	Compressão direta	Encapsulamento em micropartículas e revestimento	Ikeuchi et al. (2020)
Mirtazapina	Compressão direta	Mascaramento físico (revestimento)	Yıldı et al. (2017)
Furosemida	Compressão direta	Combinação de mascaramento físico e organoléptico	Ibrahim et al. (2017)
Tartarato de tolterodina	Compressão direta	Complexação com mineral (troca iônica)	Taymouri et al. (2023)
Prednisolona	Compressão direta	Encapsulamento em micropartículas	Briak et al. (2015)
Cloridrato de donepezil	Granulação úmida e compressão direta	Mascaramento organoléptico	Liew et al. (2014)
Cloridrato de ondansetrona	Compressão direta	Complexo com resina de troca iônica	Bhoyar et al. (2010)
Cloridrato de berberina	Compressão direta	Mascaramento físico	Jiang et al. (2018)
Hidrobrometo de dextrometorfano	Compressão direta	Complexação com resina de troca iônica	Malladi et al. (2010)
Rebamipida	Compressão direta	Mascaramento organoléptico	Takano et al. (2019)
HCl Cetirizina	Compressão direta	Mascaramento físico (revestimento)	Douroumis et al. (2011)

Tabela 2 – Estratégias para preparação e mascaramento de sabor de ODTs (continuação).

IFA	Estrat. preparação de ODTs	Estrat. mascaramento de sabor	Referência
Cloridrato de donepezil	Compressão direta	Formação de microesferas	Yan et al. (2010)
Paracetamol	Compressão direta	Mascaramento físico (revestimento)	Kondo et al. (2011)
Citrato de Sildenafil	Compressão direta	Extrusão a quente e formação de poros	Morott et al. (2015)
Citrato de cafeína	Compressão direta	Extrusão a quente e formação de poros	Pimparade et al. (2015)
Azitromicina	Granulação úmida	Combinação de mascaramento físico e organoléptico	Huynh et al. (2023)
Fosfato sódico de prednisolona	Compressão direta	Mascaramento físico (encapsulação)	Tawfik et al. (2021)

Fonte: elaboração própria. Dados obtidos dos seguintes artigos: Kawano et al. (2010), Matsui et al. (2015), Sugiura et al. (2012), Sotoyama et al. (2017), Cantor et al. (2014), Ayub et al. (2021), Lou et al. (2014), Shah et al. (2012), Jagdale et al. (2011), Hesari et al. (2016), Kim et al. (2013), Drašković et al. (2017), Tafere et al. (2021), Nakano et al. (2013), Guhmann et al. (2014), Ikeuchi et al. (2020), Yıldı et al. (2017), Ibrahim et al. (2017), Taymouri et al. (2023), Brniak et al. (2015), Liew et al. (2014), Bhoyar et al. (2010), Jiang et al. (2018), Malladi et al. (2010), Takano et al. (2019), Douroumis et al. (2011), Tawfik et al. (2021), Yan et al. (2010), Kondo et al. (2011), Morott et al. (2015), Pimparade et al. (2015), Huynh et al. (2023).

As formulações obtidas apresentaram características de massa e propriedades de granulação diferentes. As formulações F1 e F7 se apresentaram muito secas e ao serem tamisadas formaram grande quantidade de pó solto, por isso a granulação foi insatisfatória. Já F2, F4, F10, F11 e F3, tiveram partículas muito aglutinadas e, nesta ordem, apresentaram maiores dificuldades para formação de grânulos na etapa de tamisação. Devido à alta propriedade coesiva de suas massas úmidas, surgiu a curiosidade de aplicar essas formulações na produção de comprimidos mastigáveis ou moldáveis, e com as formulações 3 e 4 o resultado foi satisfatório, como demonstram as Figuras 2 e 3.

A F10 e F11 não apresentaram uma boa performance, pois o Oppanol[®] não homogeneizou muito bem com os excipientes em pó, o que ocasionou sua separação no tamis, como mostrado na Figuras 4 e 5. A F5 obteve parâmetros satisfatórios, porém visando diminuir a quantidade de sódio da formulação, na F6 foi reduzido o bicarbonato de sódio e aumentada a crospovidona e o amido glicolato de sódio e o resultado foi ainda mais satisfatório. Em relação à F9, os resultados foram bons, porém houve certa retenção e separação do Oppanol[®] no momento da tamisação. Dessa maneira, as formulações 6 e 8 apresentaram os melhores resultados nas etapas de mistura, tamisação e secagem (Figuras 6 e 7).

Como mencionado, a F6 foi desenvolvida para diminuir a quantidade de bicarbonato de sódio substituindo por crospovidona e amido glicolato de sódio e apresentou boa performance na granulação, não aglutinou ao passar pelo tamis no momento de formação dos grânulos, houve a formação de pouco pó no fundo. Por outro lado, a F8 desenvolvida com micropartículas de carnaúba também apresentou bom resultados de granulação, sem aglutinações e com maior homogeneidade de tamanhos, porém com uma maior quantidade de pó no fundo. Ambas as formulações apresentaram cristalização durante a visualização em estereomicroscópio (aumento 3.5 vezes) (Figuras 8 e 9).

Após as secagem em estufa, foi possível observar a formação de cristais e colorações alaranjadas pontuais não homogêneas em todas as formulações, indicando que possivelmente ocorreu a perda de estabilidade de algum dos componentes. Além disso, após a adição de água à todos os grânulos, não ocorreu o efeito efervescente esperado.

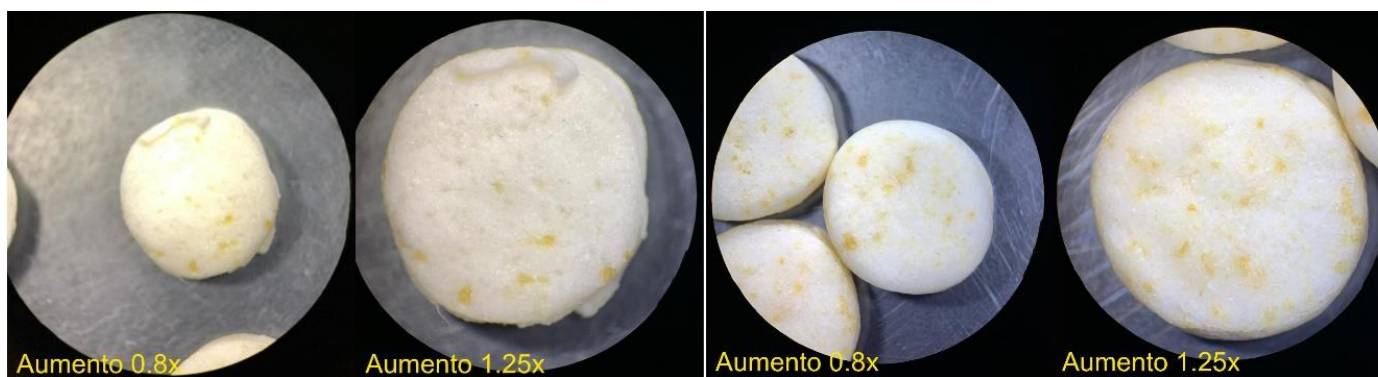


Figura 2 – Comprimidos feitos a partir da formulação 3, visualizados em estereomicroscópio.

Figura 3 – Comprimidos feitos a partir da formulação 4, visualizados em estereomicroscópio.



Figura 4 – Formulação 10 antes da secagem. 1 = após manipulação em gral; 2, 3 e 4 = visualização em estereomicroscópio.

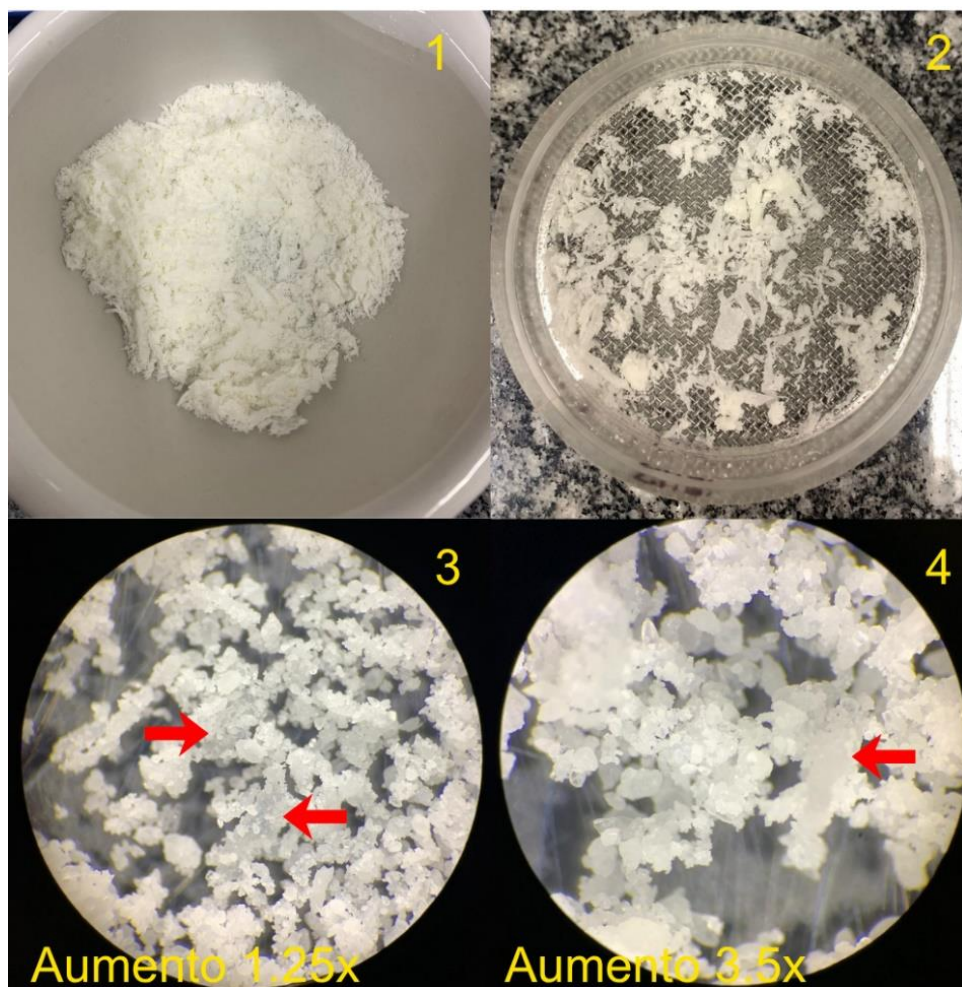


Figura 5 – Formulação 11 antes da secagem. 1 = após manipulação em gral; 2 = Oppanol retido no tamis na etapa de tamisação; 3 e 4 = visualização em estereomicroscópio, as setas vermelhas apontam a heterogeneidade do Oppanol.



Figura 6 - Formulação 6 após mistura de excipientes, antes da etapa de tamisação.

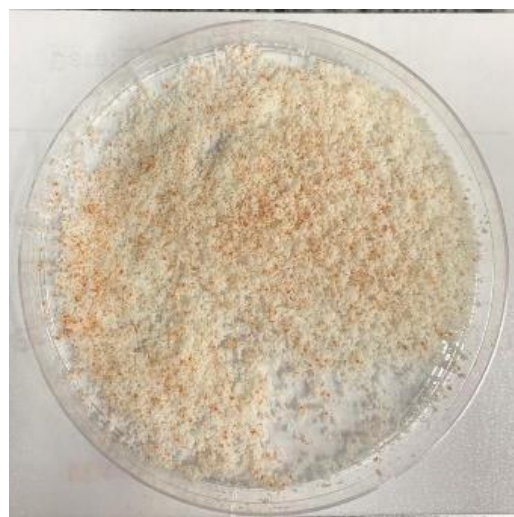


Figura 7 - Formulação 8 após secagem. Pode se observar a coloração alaranjada pontual formada.

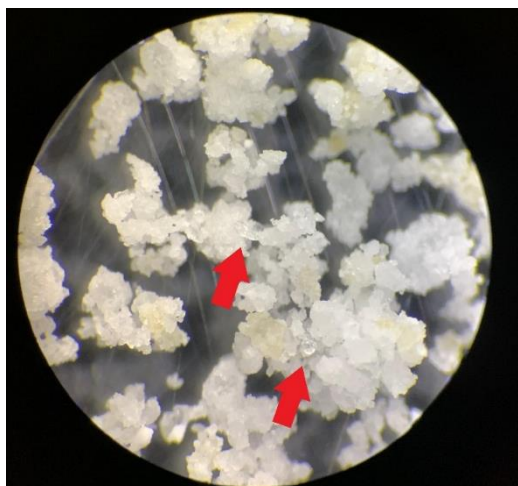


Figura 8 - Setas vermelhas indicando cristais na 6ª formulação, visualizados através de estereomicroscópio, aumento 3.5.

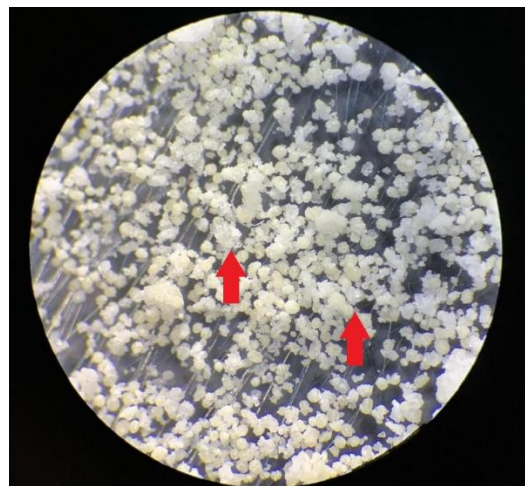


Figura 9 - Setas vermelhas indicando cristais na 8ª formulação, visualizados através de estereomicroscópio, aumento 3.5.

6.2. Discussões

6.2.1. Alinhamento estratégico entre o referencial teórico e a escolha metodológica

Como mencionado anteriormente e evidenciado pela Tabela 4, as estratégias mais abordadas para produção de ODTs são a granulação e compressão direta que, segundo os estudos de Dobbetti (2001) resumido na Tabela 2, são as melhores alternativas para fármacos hidrossolúveis, com bom custo-benefício e eficientes a uma escala industrial. Por esses e outros fatores, como a disponibilidade dos equipamentos no laboratório em que a pesquisa foi realizada, foram escolhidas essas estratégias para a realização deste trabalho, focando à priori na formulação dos grânulos. Para a escolha do tipo de granulação a ser realizada, foi necessário levar em consideração uma principal característica dos grânulos: sua propriedade efervescente, e por essa razão, os processos não poderiam envolver a adição de água, como respaldado por Pather et. al (2011). Dessa maneira, a melhor alternativa para a granulação seria a por via úmida através da utilização de aglutinantes.

Para o mascaramento de sabor dos grânulos optou-se por uma combinação de mecanismos, tanto físicos, quanto organolépticos. Essa combinação se baseou nos resultados experimentais satisfatórios obtidos pelos trabalhos encontrados (Tabela 4) e nos estudo de Sohi et al. (2004) e Ayenew et al. (2009). O melhoramento de sabor de fármacos por meio de adoçantes e flavorizantes é a principal e mais simples abordagem de mascaramento, porém para fármacos hidrossolúveis e com alta dosagem é difícil de atingi-lo com apenas essa técnica,

como evidenciado por Ayenew et al. (2009) e Sohi et al. (2004). Por esse motivo a escolha de unir as estratégias físicas e organolépticas. Nesse sentido, o efeito efervescente dos grânulos como estratégia organoléptica agrega ainda mais para a melhora da palatabilidade, promovendo uma sensação positiva e agradável nos pacientes, segundo Wehling et al. (1993).

6.2.2. Adaptação e aplicação da formulação de referência

A adaptação do trabalho de Huynh et al. (2023) foi o ponto chave para início das formulações. Em seu estudo, produziram dispersões sólidas de azitromicina através das técnicas de granulação úmida e evaporação de solvente, com o uso de 4 polímeros (β -CD, PEG 6000, PVP K30 e Eudragit L100) em proporções diferentes e, em seguida realizaram a produção de grânulos efervescentes contendo essas dispersões. No presente estudo foi realizada uma mistura de aglutinantes e dipirona, esperando atingir o revestimento das partículas do fármaco, onde foram testados os componentes: Kolliphor[®] HS15, Soluplus[®], Propilenoglicol, PVP K30, PEG 6000 e Oppanol[®] B 15 N; que variaram suas quantidades e combinações de acordo com o progresso da manipulação das formulações e suas avaliações. Logo em seguida, foram adicionados os compostos desintegrantes, efervescentes e o restante dos excipientes, conforme descrito no método.

Na formulação 8, como mencionado anteriormente, foram utilizadas micropartículas de carnaúba contendo dipirona, formuladas em um trabalho anterior deste grupo de pesquisa. Sua utilização foi com o objetivo de testar a união de dois trabalhos que conseguem ser complementares no aspecto de mascaramento do sabor amargo, implementando micropartículas com potencial encapsulador do fármaco hidrossolúvel e a estratégia efervescente.

6.2.3. Relação dos resultados com teorias sobre processabilidade e granulação

A literatura aponta que a técnica de granulação úmida depende da proporção adequada de aglutinantes e compostos em pó (Couto et al., 2000). Os resultados obtidos confirmam essa relação:

- F1 e F7, com menor quantidade de aglutinantes, apresentaram uma massa seca e não muito coesiva, o que não resultou em uma granulação satisfatória;

- F2, F4, F10, F11 e F3, com uma maior quantidade de aglutinantes, apresentaram uma massa mais densa e, o que resultou em dificuldades na formação dos grânulos.
- F6 e F8, com a proporção mais adequada de aglutinantes e pós, apresentaram uma massa com densidade intermediária e formação de grânulos satisfatórios.

Como mencionado anteriormente, a característica de alta coesividade das formulações 3 e 4 foram adaptadas e transformadas em uma oportunidade, levando à criação de comprimidos moldáveis, demonstrando flexibilidade e inovação a partir de um resultado inesperado.

A partir do desenvolvimento das formulações F5, F6 e F8, observou-se que a proporção adequada de aglutinantes está entre 1:3 e 1:4 (m/m), considerando a relação entre a quantidade total de aglutinantes e a quantidade total de componentes em pó. Para a formulação 9 essa proporção é diferente, sendo de 1:2 (m/m), supostamente devido às características do Oppanol[®], discutidas a seguir. Além disso, apesar da satisfatoriedade da F9, as outras formulações com o Oppanol[®] (F10 e F11) mostraram interação desse componente com os outros, observada após o aumento em sua quantidade. Segundo o documento técnico do produto publicado pela BASF (2003), o Oppanol[®] é um poliisobuteno de peso molecular médio, com características hidrofóbicas, solúvel em hidrocarbonetos alifáticos, aromáticos, cíclicos e halogenados, e com viscosidade diminuída com o aumento da temperatura. Apesar da utilização de outros aglutinantes e temperatura, não foi possível a satisfatória incorporação do poliisobuteno com os outros compostos da formulação, devido suas fortes propriedades lipofílicas em relação aos excipientes utilizados, que são consideravelmente mais hidrofílicos, o que justifica seus baixos parâmetros em processamento e qualidade de granulação.

6.2.4. Características observadas sobre a estabilidade das formulações

Com a visualização dos grânulos aumentados através do estereomicroscópio foi possível observar a presença de cristalização que, segundo Aulton et al. (2013), ocorre na técnica de granulação úmida quando há a solubilização de parte dos ingredientes em pó no solvente, nesse caso nos aglutinantes. De acordo com o autor, é importante que o fármaco não seja dissolvido e recristalizado, porque pode afetar adversamente sua taxa de dissolução se forem produzidos cristais maiores do que os do material inicial.

A coloração alaranjada apresentada após a secagem sugere possível perda de estabilidade de um ou mais componentes e as hipóteses estão relacionadas à dipirona, os

açúcares e(ou) à outras possíveis impurezas. Pesquisas de Guimarães et al. (2019) e Silva et al. (2011), apontam que quando não armazenada nas condições de luminosidade, umidade e temperatura adequadas pode ocorrer a degradação da dipirona e, conseqüentemente a diminuição de seu teor, que é visualmente percebida através da formação da coloração alaranjada/marrom.

Outra hipótese, é sobre a ocorrência da Reação de Maillard, primeiramente descrita em 1912 pelo bioquímico francês Louis-Camille Maillard, nos açúcares/carboidratos redutores na etapa da secagem, resultando na formação final de substâncias marrons chamadas de melanoidinas (Shibao et al., 2011). Além disso, o surgimento dessa coloração pode estar associado à outras possíveis impurezas de outros compostos.

Em relação à não apresentação de efervescência dos grânulos após a adição de água, pode ser justificada pela manipulação das formulações e armazenamento dos excipientes em ambiente com baixa umidade não controlada, conforme recomendado por Dobetti (2001), ou a utilização de proporções inadequadas de agentes efervescentes que viabilizem a ocorrência desse fenômeno.

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como objetivo principal o desenvolvimento de grânulos efervescentes com sabor desagradável mascarado, para a produção de formas farmacêuticas sólidas orais de desintegração instantânea de fármacos hidrossolúveis, usando a dipirona como fármaco modelo, empregando uma estratégia combinada de mascaramento de sabor físico e organoléptico. A abordagem mostrou-se viável no aspecto farmacotécnico, uma vez que foi possível obter formulações (destaque para F6 e F8) com características promissoras de processabilidade e qualidade de granulação por meio de uma granulação úmida modificada, atendendo aos critérios de um método acessível, de bom custo-benefício e possibilidade de escalonamento para a indústria farmacêutica. No entanto, o estudo também revelou um desafio crítico de estabilidade, com o surgimento de cristais, coloração alaranjada heterogênea e não atendimento aos parâmetros de efervescência esperados. Por esse motivo, se faz essencial a adaptação e correção das formulações em estudos futuros, a fim de possibilitar uma produção mais satisfatória dos grânulos.

Em perspectiva, os resultados deste trabalho abrem caminho para investigações futuras essenciais como, a essencial adaptação e correção das formulações, buscando uma produção mais satisfatória dos grânulos, a produção de ODTs a partir dos grânulos desenvolvidos, a

indispensável realização da caracterização físico-química das formas produzidas, e o estudo e avaliação sensorial para verificar a efetividade das técnicas de mascaramento de sabor que foram aplicadas.

8. REFERÊNCIAS

AMELIAN, A.; WASILEWSKA, K.; WESOŁY, M.; CIOSEK-SKIBIN, P.; WINNICKA, K. Taste-masking assessment of orally disintegrating tablets and lyophilisates with cetirizine dihydrochloride microparticles. **Saudi Pharm J**, 25(8):1144-1150, 2017. doi: 10.1016/j.jsps.2017.06.001.

AULTON, M, E., TAYLOR, K, M, G. Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines (Fifth edition). **Edinburgh: Elsevier**. 2018.

AYENEW, Z.; PURI, V.; KUMAR, L.; BANSAL, A. K. Trends in pharmaceutical taste masking technologies: a patent review. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 3, p. 26–39, 2009. doi: 10.2174/187221109787158364.

AYUB, L. C.; MIZUTA, H. T. T.; MÜLLER, V. Development and characterization of orodispersible tablets containing paracetamol granules coated with taste-masking technology. **IJPSR**. Vol. 12(10), 2021. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12\(10\).5332-40](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12(10).5332-40)

BASF AKTIENGESELLSCHAFT. Oppanol B types. **Technical Information, TI/ES 1482**. September, 2003.

BHOYAR, P.; BIYANI, D.; UMEKAR, M. Formulation and characterization of patient-friendly dosage form of ondansetron hydrochloride. **Journal of young pharmacists: JYP**. 2(3), 240–246, 2010. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66796>

BRNIAK, W.; MAŚLAK, E.; & JACHOWICZ, R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**. 75, 81–90, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.006>

CANTOR, S. L.; KHAN, M. A.; GUPTA, A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. **Drug development and**

industrial pharmacy. 41(7), 1156–1164, 2014.
<https://doi.org/10.3109/03639045.2014.935392>

CARAMELLA, C.; FERRARI, F.; BONFERONI, M. C.; & RONCHI, M. Disintegrants in Solid Dosage Forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy.** 16(17), 2561–2577, 1990. <https://doi.org/10.3109/03639049009058547>

CHIKAZOE, J.; LEE, D.H.; KRIEGESKORTE, N. ET AL. Distinct representations of basic taste qualities in human gustatory cortex. **Nat Commun** 10, 1048, 2019. doi: 10.1038/s41467-019-08857-z

COUPLAND, J.N.; HAYES, J.E. Physical approaches to masking bitter taste: lessons from food and pharmaceuticals. **Pharm Res.** Nov;31(11):2921-39, 2014. doi: 10.1007/s11095-014-1480-6.

COUTO, A.G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Granulação. **Caderno de Farmácia.** v.16, n.1, p.13-20, 2000.

DOBETTI, L. Fast disintegrating tablets. **US 6,596,311 B1**, July 22, 2003.

DOBETTI, L. Fast-melting tablets: Developments and technologies. **Pharmaceutical technology.** 44-44, 2001.

DOUROUMIS, D. D.; GRZYCKE, A.; SCHMINKE, S. Development and evaluation of cetirizine HCl taste-masked oral disintegrating tablets. **AAPS PharmSciTech.** 12(1), 141–151, 2011. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9569-7>

DOUROUMIS, D. Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms. **Expert Opin Drug Deliv.** 4(4):417-26, 2007. doi: 10.1517/17425247.4.4.417.

DRAŠKOVIĆ, M.; MEDAREVIĆ, D.; ALEKSIĆ, I.; PAROJČIĆ, J. In vitro and in vivo investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. **Drug development and industrial pharmacy.** 43(5), 723–731, 2017. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1220572>

FATING, H.K.; AMBADKAR, J.V.; KAJALE, A.D. Advances in taste masking of drug: a review study. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics.** India, v. 12, n. 3-S, p. 262–267, 2022. DOI: 10.22270/jddt.v12i3-S.5442.

FU, Y. et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.** 21(6):433-76, 2004. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v21.i6.10.

GUHMANN, M.; PREIS, M.; GERBER, F.; PÖLLINGER, N.; BREITKREUTZ, J.; WEITSCHIES, W. Design, development and in-vitro evaluation of diclofenac taste-masked orodispersible tablet formulations. **Drug development and industrial pharmacy.** 41(4), 540–551, 2014. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.884122>

GUIMARÃES, A. C. S.; COSTA, D. F. L.; CASTROELER, J.; BAROSO, P. C.; SALIBA, W. A. Estudo da estabilidade química do princípio ativo da dipirona na forma líquida. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.** Vol.25, n.2, pp.24-27, 2019.

HESARI, Z.; SHAFIEE, A.; HOOSHFAR, S.; MOBARRA, N.; MORTAZAVI, S. A. Formulation and Taste Masking of Ranitidine Orally Disintegrating Tablet. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR.** 15(4), 677–686, 2016.

HUYNH, D.T.M.; HAI, H.T.; HAU, N.M.; LAN, H.K.; VINH, T.P.; TRAN, V.; PHAM, D.T. Preparations and characterizations of effervescent granules containing azithromycin solid dispersion for children and elder: Solubility enhancement, taste-masking, and digestive acidic protection. **Heliyon.** May 26;9(6):e16592, 2023. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16592.

IBRAHIM, M. A.; ABOU EL ELA, A. E. S. F. Optimized furosemide taste masked orally disintegrating tablets. **Saudi pharmaceutical journal: SPJ.** 25(7), 1055–1062, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.04.002>

IKEUCHI-TAKAHASHI, Y.; ITO, S.; ITOKAWA, A.; OTA, M.; ONUKI, Y.; HIDAKA, S.; ONISHI, H. Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing taste masked microparticles of acetaminophen. **Die Pharmazie.** 75(1), 2–6, 2020. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.9126>

JAGDALE, S.; GATTANI, M.; BHAVSAR, D.; CHABUKSWAR, A.; KUCHEKAR, B. Formulation and evaluation of taste masked orally disintegrating tablet of tinidazole. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.** 4. 25-28, 2011.

JIANG, H.; ZHANG, D.; HE, J.; HAN, X.; LIN, J.; LAN, Y.; XIONG, X.; YU, L.; YANG, M.; HAN, L. A Novel Method to Mask the Bitter Taste of Berberine Hydrochloride: Powder

Surface Modification. **Pharmacognosy magazine.** 14(54), 253–260, 2018. https://doi.org/10.4103/pm.pm_114_17

KAWANO, Y.; ITO, A.; SASATSU, M.; MACHIDA, Y. Preparation of orally disintegrating tablets with taste-masking function: masking effect in granules prepared with correctives using the dry granulation method and evaluation of tablets prepared using the taste-masked granules. **Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.** 130(1), 81–86, 2010. <https://doi.org/10.1248/yakushi.130.81>

KIM, J. I.; CHO, S. M.; CUI, J. H.; CAO, Q. R.; OH, E.; LEE, B. J. In vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex. **International journal of pharmaceutics.** 455(1-2), 31–39, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.072>

KONDO, K.; NIWA, T.; OZEKI, Y.; ANDO, M.; DANJO, K. Preparation and evaluation of orally rapidly disintegrating tablets containing taste-masked particles using one-step dry-coated tablets technology. **Chemical & pharmaceutical bulletin.** 59(10), 1214–1220, 2011. <https://doi.org/10.1248/cpb.59.1214>

LABIB, G.S. Novel levocetirizine HCl tablets with enhanced palatability: synergistic effect of combining taste modifiers and effervescence technique. **Drug Des Devel Ther.** Sep 7;9:5135-46, 2015. doi: 10.2147/DDDT.S92245.

LIEW, K. B.; TAN, Y. T.; PEH, K. K. Taste-masked and affordable donepezil hydrochloride orally disintegrating tablet as promising solution for non-compliance in Alzheimer's disease patients. **Drug development and industrial pharmacy.** 41(4), 583–593, 2014. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.884130>

LOU, H.; LIU, M.; QU, W.; HU, Z.; BRUNSON, E.; JOHNSON, J.; ALMOAZEN, H. Evaluation of Chlorpheniramine Maleate microparticles in orally disintegrating film and orally disintegrating tablet for pediatrics. **Drug development and industrial pharmacy.** 40(7), 910–918, 2014. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.789907>

MALLADI, M.; JUKANTI, R.; NAIR, R.; WAGH, S.; PADAKANTI, H. S.; MATETI, A. Design and evaluation of taste masked dextromethorphan hydrobromide oral disintegrating tablets. **Acta pharmaceutica.** 60(3), 267–280, 2010. <https://doi.org/10.2478/v10007-010-0025-8>

MATSUI, R.; UCHIDA, S.; NAMIKI, N. Combination effect of physical and gustatory taste masking for propiverine hydrochloride orally disintegrating tablets on palatability. **Biological & pharmaceutical bulletin**. 38(1), 17–22, 2015. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00467>

MENNELLA, J.A.; SPECTOR, A.C.; REED, D.R.; COLDWELL, S.E. The Bad Taste of Medicines: Overview of Basic Research on Bitter Taste. **Clinical Therapeutics**, v. 35, p. 1225–1246, 2013.

MOROTT, J. T.; PIMPARADE, M.; PARK, J. B.; WORLEY, C. P.; MAJUMDAR, S.; LIAN, Z.; PINTO, E.; BI, Y.; DURIG, T.; REPKA, M. A. The effects of screw configuration and polymeric carriers on hot-melt extruded taste-masked formulations incorporated into orally disintegrating tablets. **Journal of pharmaceutical sciences**. 104(1), 124–134, 2015. <https://doi.org/10.1002/jps.24262>

NAKANO, Y.; MAEDA, A.; UCHIDA, S.; & NAMIKI, N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. **International journal of pharmaceutics**. 446(1-2), 160–165, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.019>

PARKASH, V.; MAAN, S.; DEEPIKA; YADAV, S.K.; HEMLATA; JOGPAL, V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. **J Adv Pharm Technol Res**. Oct;2(4):223-35, 2011. doi: 10.4103/2231-4040.90877.

PATHER, S.I.; KHANKARI, R.K.; EICHMAN, J.D.; ROBINSON, J.R.; HONTZ, J. Sublingual Buccal Effervescent. **US Patent 20,020,110,578**, August 15, 2002.

PIMPARADE, M. B.; MOROTT, J. T.; PARK, J. B.; KULKARNI, V. I.; MAJUMDAR, S.; MURTHY, S. N.; LIAN, Z.; PINTO, E.; BI, V.; DURIG, T.; MURTHY, R.; SHIVAKUMAR, H. N.; VANAJA, K.; KUMAR, P. C.; REPKA, M. A. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and in vitro-in vivo evaluations. **International journal of pharmaceutics**. 487(1-2), 167–176, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.030>

SANJAY, L.R.; ASHOKBHAI, M.K.; GHATOLE, S.; ROY, S.; KASHINATH, K.P.; KAITY, S. Strategies for beating the bitter taste of pharmaceutical formulations towards better therapeutic outcomes. **RSC Pharm**. 2, 59-81, 2025. doi: 10.1039/D4PM00191E.

SAVANT, P.B.; QURESHI, M.A.; KSHIRSAGAR, N.; KAREPPA, M.; THALKARI, A.B.; KARWA, P.N. Preparation and Evaluation of Diclofenac Sodium Effervescent Tablet. **Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology**. 13(4):305-1, 2021. doi: 10.52711/0975-4377.2021.00050

SHAH, S.; MADAN, S.; AGRAWAL, S. Formulation and evaluation of microsphere based orodispersible tablets of itopride hcl. **Daru: journal of Faculty of Pharmacy**. Tehran University of Medical Sciences, 20(1), 24, 2012. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-24>

SHARMA, S.; LEWIS, S. TASTE MASKING TECHNOLOGIES: A REVIEW. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 2, p. 6-13, 2010.

SHIBAO, J.; & BASTOS, D. H. M. Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. **Revista De Nutrição**. 24(6), 895–904, 2011. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000600010>

SILVA, J. R.; GOMES, C. D.; VELOSO, C. M.; & SANTOS, J. A. Comparação da estabilidade da dipirona sódica solução oral em frasco de vidro e polietileno. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**. 15(6), 63-83, 2011.

SOHI, H.; SULTANA, Y.; KHAR, Y. Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Vol. 30, pp. 429-448, 2004. doi:10.1081/DDC-120037477.

SOTOYAMA, M.; UCHIDA, S.; TANAKA, S.; HAKAMATA, A.; ODAGIRI, K.; INUI, N.; WATANABE, H.; NAMIKI, N. Citric Acid Suppresses the Bitter Taste of Olopatadine Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets. **Biological & pharmaceutical bulletin**. 40(4), 451–457, 2017. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00828>

SUGIURA, T.; UCHIDA, S.; NAMIKI, N. Taste-masking effect of physical and organoleptic methods on peppermint-scented orally disintegrating tablet of famotidine based on suspension spray-coating method. **Chemical & pharmaceutical bulletin**. 60(3), 315–319, 2012. <https://doi.org/10.1248/cpb.60.315>

TAFERE, C.; YILMA, Z.; ABRHA, S.; YEHUALAW, A. Formulation, in vitro characterization and optimization of taste-masked orally disintegrating co-trimoxazole tablet

by direct compression. **PloS one.** 16(3), e0246648, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246648>

TAKANO, H.; UCHIDA, S.; KASHIWAGURA, Y.; TANAKA, S.; HAKAMATA, A.; ODAGIRI, K.; INUI, N.; WATANABE, H.; NAMIKI, N. Preparation of Cocoa Powder-Containing Orally Disintegrating Tablets of Rebamipide (Rebamipide Chocolet) and Evaluation of Their Clinical Palatability. **Chemical & pharmaceutical bulletin.** 67(2), 112–119, 2019. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00629>

TAWFIK, E. A.; SCARPA, M.; ABDELHAKIM, H. E.; BUKHARY, H. A.; CRAIG, D. Q. M.; BARKER, S. A.; ORLU, M. A Potential Alternative Orodispersible Formulation to Prednisolone Sodium Phosphate Orally Disintegrating Tablets. **Pharmaceutics.** 13(1), 120, 2021. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010120>

TAYMOURI, S.; MOSTAFAVI, A.; & TALABAKI, H. Formulation and evaluation of taste-masked oral disintegrating tablet containing tolterodine-loaded montmorillonite. **Research in pharmaceutical sciences.** 18(5), 528–540, 2023. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.383708>

THOMAS, F. Masking Taste: A Key Attribute to Success. **Pharmaceutical Technology,** 44, 10, 2020.

TRIPATHI, A.; PARMAR, D.; PATEL, U.; PATEL, G.; DASLANIYA, D.; BHIMANI, B. Taste Masking: A Novel Approach for Bitter and Obnoxious Drugs. **Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research,** v. 1, p. 136-142, 2011.

WEHLING et al. Effervescent dosage form with microparticles. **US005178878A,** Jan 12, 1993.

YAN, Y. D.; WOO, J. S.; KANG, J. H.; YONG, C. S.; CHOI, H. G. Preparation and evaluation of taste-masked donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets. **Biological & pharmaceutical bulletin.** 33(8), 1364–1370, 2010. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1364>

YILDIZ, S.; AYTEKIN, E.; YAVUZ, B.; BOZDAĞ PEHLIVAN, S.; VURAL, İ.; ÜNLÜ, N. Development and evaluation of orally disintegrating tablets comprising taste-masked mirtazapine granules. **Pharmaceutical development and technology.** 23(5), 488–495, 2017. <https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1315670>

ZHANG, F.; LIN, L.; WANG, Z.; LI, H. Evaluation, correction and masking methods for unpleasant tastes of drugs: A comprehensive review. **Int J Pharm.** Oct 15;683:126008, 2025. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.126008.