

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

LAYLA LOPES TAVARES

PREPARO DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS DE CERA DE CARNAÚBA  
COMO ESTRATÉGIA TECNOLÓGICA VISANDO O MASCARAMENTO DE  
SABOR DESAGRADÁVEL DE FÁRMACOS HIDROSSOLÚVEIS

GOIÂNIA/GO

2025



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): Layla Lopes Tavares

Título do trabalho: "PREPARO DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS DE CERA DE CARNAÚBA COMO ESTRATÉGIA TECNOLÓGICA VISANDO O MASCARAMENTO DE SABOR DESAGRADÁVEL DE FÁRMACOS HIDROSSOLÚVEIS"

### 2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [ x ] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>

[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 10/06/2025, às 15:29, 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 **Layla Lopes Tavares, Discente**, em 17/06/2025, às 20:39, 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](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5404912** e o código CRC **8EFDE99E**.

---

LAYLA LOPES TAVARES

PREPARO DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS DE CERA DE CARNAÚBA  
COMO ESTRATÉGIA TECNOLÓGICA VISANDO O MASCARAMENTO DE  
SABOR DESAGRADÁVEL DE FÁRMACOS HIDROSSOLÚVEIS

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. 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.

Tavares, Layla Lopes

PREPARO DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS DE CERA DE CARNAÚBA COMO ESTRATÉGIA TECNOLÓGICA VISANDO O MASCARAMENTO DE SABOR DESAGRADÁVEL DE FÁRMACOS HIROSSOLÚVEIS [manuscrito] / Layla Lopes Tavares. - 2025.  
44 f.

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

Inclui tabelas.

1. Mascaramento de sabor. 2. Excipiente lipídico. 3. Fármaco hidrossolúvel. 4. Método de emulsão congelante. I. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 06 dias do mês de junho do ano de 2025 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “PREPARO DE MICROPARTÍCULAS LIPÍDICAS DE CERA DE CARNAÚBA COMO ESTRATÉGIA TECNOLÓGICA VISANDO O MASCARAMENTO DE SABOR DESAGRADÁVEL DE FÁRMACOS HIDROSSOLÚVEIS”, de autoria de **Layla Lopes Tavares**, 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 Farmacêutica Leticia Silva Oliveira Freitas 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 8,0 (oito) , 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 **Luís Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 06/06/2025, às 16:27, 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 06/06/2025, às 16:28, 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 **Leticia Silva Oliveira Freitas, Usuário Externo**, em 09/06/2025, às 22:59, 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](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5404911** e o código CRC **1B4286D2**.

## RESUMO

O sabor amargo presente em muitos fármacos pode comprometer a adesão terapêutica, especialmente em crianças e idosos. Visto que o gosto desagradável pode dificultar a administração de medicamentos. Assim, o mascaramento de sabor se torna uma alternativa para melhorar a adesão e a aceitação ao tratamento e, conseqüentemente, a qualidade do produto farmacêutico. Desse modo, o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento farmacotécnico de sistemas microparticulados visando a obtenção de uma plataforma de base lipídica para mascarar o sabor desagradável de fármacos hidrossolúveis. Para isso, foi utilizado a cera de carnaúba como excipiente lipídico e a emulsão congelante como método de mascaramento de sabor. O método adotado baseou-se na preparação de duas fases imiscíveis: uma fase lipídica, constituída por cera de carnaúba e dipirona, e uma fase aquosa, composta por água milli-Q e o surfactante tween 80. A fase aquosa foi aquecida até 90 °C em uma chapa aquecedora sob homogeneização de um agitador mecânico e, ao atingir essa temperatura, a fase lipídica foi fundida em outra chapa. Em seguida, a fase lipídica foi vertida à fase aquosa sob agitação. Para essa etapa, foram testados dois métodos distintos de homogeneização: (i) utilizando-se um ultra-turrax, operando a 10.000 rpm por 1 minuto, e (ii) um agitador mecânico A-20, operando a 3.500 rpm por 1 minuto. Após a homogeneização, a água gelada foi vertida na dispersão, que foi novamente agitada por 1 minuto. Por fim, a mistura foi mantida sob agitação magnética por mais 15 minutos. As micropartículas obtidas foram caracterizadas quanto à morfologia, por meio de estereomicroscopia e microscopia óptica, e quanto à distribuição de tamanho, utilizando agitador de tamises. As micropartículas produzidas com o uso do ultra-turrax apresentaram morfologia predominantemente esférica, porém com distribuição de tamanho bimodal bastante divergente, com maior concentração nos tamises de 600 µm e 45 µm. Em contraste, as micropartículas obtidas com o agitador mecânico A-20 mostraram morfologia menos esférica, mas com distribuição bimodal mais próxima, concentrando-se nos tamises de 150 µm e 45 µm. Assim, embora a cera de carnaúba e o método de emulsão congelante tenham se mostrado eficazes na formação dos sistemas microparticulados, ainda se faz necessário mais e novos testes com o intuito de aprimorar a uniformidade e a esfericidade das micropartículas.

**Palavras-chaves:** mascaramento de sabor; excipiente lipídico; fármaco hidrossolúvel; método de emulsão congelante.

## ABSTRACT

The bitter taste present in many drugs can compromise therapeutic adherence, especially among children and the elderly, as the unpleasant flavor can make medication administration more difficult. Therefore, taste masking becomes a viable strategy to improve treatment adherence and acceptance, and consequently, the quality of the pharmaceutical product. In this context, the present study aimed to develop microparticulate systems as a lipid-based platform for masking the unpleasant taste of water-soluble drugs. Carnauba wax was used as the lipid excipient, and the frozen emulsion method was employed as the taste-masking technique. The method was based on the preparation of two immiscible phases: a lipid phase, composed of carnauba wax and dipyrone, and an aqueous phase, consisting of Milli-Q water and the surfactant Tween 80. The aqueous phase was heated to 90 °C on a heating plate under stirring with a mechanical agitator, and once this temperature was reached, the lipid phase was melted on a separate heating plate. Subsequently, the lipid phase was poured into the aqueous phase under stirring. Two different homogenization methods were tested during this step: (i) using an Ultra-Turrax operating at 10,000 rpm for 1 minute, and (ii) a mechanical agitator A-20 operating at 3,500 rpm for 1 minute. After homogenization, cold water was added to the dispersion, which was stirred again for 1 minute. Finally, the mixture was kept under magnetic stirring for an additional 15 minutes. The microparticles obtained were characterized in terms of morphology, using stereomicroscopy and optical microscopy, and in terms of particle size distribution, using a sieve shaker. The microparticles produced with the Ultra-Turrax showed predominantly spherical morphology but exhibited a widely divergent bimodal size distribution, with higher concentrations retained in the 600  $\mu\text{m}$  and 45  $\mu\text{m}$  sieves. In contrast, the microparticles obtained using the A-20 mechanical agitator displayed less spherical morphology, but a more consistent bimodal size distribution, with concentrations in the 150  $\mu\text{m}$  and 45  $\mu\text{m}$  sieves. Thus, although carnauba wax and the frozen emulsion method proved effective in forming microparticulate systems, further testing is necessary to improve the uniformity and sphericity of the microparticles.

**Keywords:** taste masking; lipid excipient; water-soluble drug; frozen emulsion method.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	6
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	7
2.1. Paladar .....	7
2.2. Fármacos com sabor desagradável .....	8
2.3. Mascaramento de sabor .....	9
2.3.1. Excipientes usados para mascaramento de sabor de fármacos .....	11
2.3.2. Métodos de mascaramento de sabor .....	13
3. OBJETIVOS .....	15
3.1. Objetivo geral .....	15
3.2. Objetivos específicos .....	16
4. METODOLOGIA .....	16
4.1. Revisão da Literatura .....	16
4.2. Materiais .....	16
4.3. Equipamentos .....	17
5. DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO .....	17
5.1. Preparo da fase lipídica .....	17
5.2. Preparo da fase aquosa .....	17
5.3. Método de preparo das micropartículas lipídicas .....	17
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	18
6.1. Resultados .....	18
6.2. Discussão .....	27
7. CONCLUSÃO .....	29
REFERÊNCIAS .....	30

## 1. INTRODUÇÃO

Fármacos intrinsecamente, são conhecidos por seu sabor desagradável, o que é principalmente causado pelo sabor amargo deles. A maioria dos fármacos interfere com os mecanismos fisiológicos intracelular em sua essência. O sabor amargo é evolutivamente interpretado como um mecanismo de defesa do organismo para proteger a população da ingestão de substâncias que podem ser prejudicial à saúde, e é por isso que a maioria dos compostos farmacologicamente ativos apresentam esse perfil sensorial indesejado. No entanto, o sabor amargo pode interferir na aceitação e a administração de medicamentos, especialmente entre populações sensíveis, como crianças e idosos. Fármacos de sabor impalatável podem impactar a adesão ao tratamento, afetando a eficácia terapêutica. Portanto, é importante mascarar o sabor desagradável dos fármacos para aprimorar a qualidade do produto, valorizar o produto acabado e promover uma melhor adesão terapêutica (Mennella et al., 2013; Koren et al., 2016; Baguley et al., 2012).

Nesse sentido, o mascaramento de sabor consiste em diminuir a percepção de um sabor desagradável ou indesejado que normalmente esteja presente. Assim, técnicas de disfarce de sabor são empregadas para encobrir ou superar o amargor de certos ativos, de modo a tornar o componente farmacêutico mais palatável ao paciente e garantir sua total adesão ao tratamento. A eficiência do disfarce é crucial para transformar um fármaco amargo em algo adequado ao mercado, o que representa um desafio farmacotécnico. As principais estratégias tecnológicas de disfarce de sabor geralmente buscam reduzir a solubilidade do fármaco na saliva, mantendo sua concentração abaixo do limiar de detecção do sabor amargo. No entanto, a solução ideal seria descobrir um inibidor universal capaz de neutralizar todos as substâncias de sabor amargo, sem afetar outras modalidades de sabor, como doce ou salgado (Sohi et al., 2004; Gupta et al., 2017; Sharma & Lewis, 2010).

Com base no mecanismo de transmissão do sabor, as estratégias de mascaramento foram categorizadas em dois tipos principais. O primeiro abrange o bloqueio das vias de transmissão gustativa, utilizando agentes aromatizantes e inibidores de amargor. O segundo concentra-se na prevenção da liberação do fármaco com sabor desagradável na cavidade oral, através da utilização de estratégias de modificação química, aprisionamento ou encapsulação, como uso de ciclodextrinas, resinas de troca iônica,

dispersões sólidas, revestimento polimérico, pró-fármaco, microcápsulas, lipossomas e nanoemulsão (Hu et al., 2023).

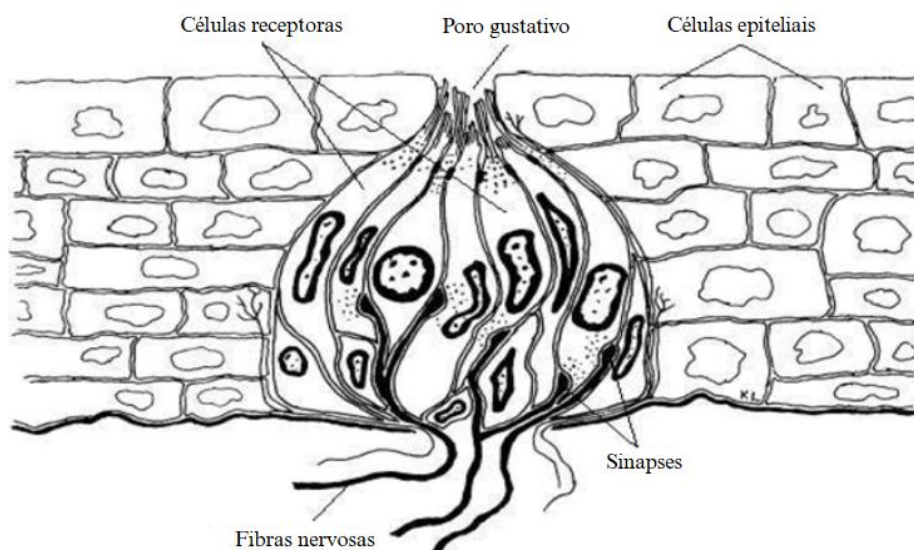
Dentre as estratégias supracitas, os lipídios são excipientes muito utilizados em formulações farmacêuticas, especialmente no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos. Os lipídios são escolhidos devido as suas propriedades funcionais, como a capacidade de modular a liberação do princípio ativo, conferir proteção contra umidade e melhora da capacidade de deglutição (Banerjee et al., 2021). Além disso, os lipídios também possuem aplicações no mascaramento de sabor de fármacos com sabor desagradável (Banerjee et al., 2021). Sua capacidade de sustentar a liberação de fármacos na saliva contribui para reduzir a concentração do princípio ativo disponível para interação com os receptores gustativos, favorecendo o controle do sabor. Ademais, apresentam versatilidade na incorporação tanto de fármacos altamente hidrossolúveis ou hidrofóbicos (Banerjee et al., 2021).

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. Paladar**

O paladar é um dos sentidos humanos, sendo o mesmo responsável por detectar o sabor de substâncias, permitindo assim a diferenciação de alimentos e bebidas. O paladar funciona como uma quimiossensação, provocada por compostos químicos presentes em alimentos e bebidas, que são percebidas na língua através das papilas gustativas. E o sabor, por sua vez, é uma impressão sensorial de um alimento, determinada pelos sentidos químicos do paladar e do olfato (Pandurangan & Hwang, 2015; Taruno et al., 2020).

O paladar é recebido por meio de órgãos sensoriais chamados papilas gustativas, concentradas principalmente no epitélio lingual. Essas papilas gustativas são aglomeradas de células alongadas que acomodam uma coleção heterogênea de células receptoras de paladar (TRCs) que podem ser analisadas em categorias funcionais e morfológicas distintas (Figura 1). Assim, as TRCs detectam e transmitem informações de sabor ao sistema nervoso (Barlow, 2022; Pandurangan & Hwang, 2015; Taruno et al., 2020).

**Figura 1 - Papila Gustativa**

Fonte: Adaptado de Sharma & Lewis, 2010.

A sensação que gera os sabores pode ser categorizada em cinco grupos, dependendo da qualidade da sensação de paladar evocada: doce, umami, amargo, salgado e azedo (Pandurangan & Hwang, 2015; Taruno et al., 2020). Cada grupo de sabor é percebido na cavidade oral através da ativação de um mecanismo de codificação específico mediado por receptores gustativos especializados (Bachmanov et al, 2014; Costanzo, 2023).

O sentido do paladar é fundamental, acredita-se que o mesmo é como um mecanismo de controle que evoluiu para garantir a diferenciação de substâncias nutritivas de potencialmente perigosas, escolhendo assim alimentos apropriados para as necessidades do corpo. Pode-se citar os sabores amargo e azedo que geralmente são indicativos de substâncias potencialmente tóxicos e estragados (Beauchamp, 2016; Costanzo, 2023).

## 2.2. Fármacos com sabor desagradável

A maioria dos fármacos atuam interferindo nos processos fisiológicos das células, e por isso muitos deles possuem potencial para serem tóxicos quando ingeridos em quantidade excessivas. Acredita-se que o sabor amargo tenha evoluído como um mecanismo de defesa para evitar a ingestão de substâncias tóxicas, o que pode explicar por que muitas drogas apresentam sabor amargo (Mennella et al, 2013). No entanto, essa

evitação adaptativa do amargo torna-se prejudicial quando medicamentos essenciais para a sobrevivência são rejeitados pelos pacientes (Mennella et al, 2013; Nguyen et al, 2024).

Os fármacos costumam ter um sabor desagradável, sendo o sabor amargo o principal responsável. As crianças e os idosos, em especial, são mais sensíveis ao amargo comparado aos adultos. Dessa forma, essa recusa frequentemente resulta em dificuldades na administração de medicamentos de sabor desagradável. Mais de 90% dos pediatras relatam que a baixa palatabilidade de um medicamento é uma das principais barreiras para a conclusão do tratamento (Mennella et al, 2013; Nguyen et al, 2024). No caso das crianças, a sensibilidade ao sabor amargo pode ser maior em comparação aos adultos devido a possibilidade dos receptores que detectam o amargo serem mais sensíveis na infância, quando os riscos de envenenamento acidental são mais elevados (Mennella et al., 2014).

Com o avanço social, econômico, técnico e científico, já não é mais aceitável que os medicamentos tenham um sabor amargo. As pessoas desejam tomar medicamentos eficientes, eficazes, com sabor agradável e que possam ser administrados facilmente. Nesse sentido, uma alternativa para esse problema é mascarar o sabor desagradável dos medicamentos com o intuito de aprimorar a qualidade, valorizar o produto acabado e promover uma melhor adesão terapêutica para o paciente (Gao et al., 2006).

### **2.3. Mascaramento de sabor**

Nos últimos anos, houve um avanço significativo no desenvolvimento de formulações com sabor mascarado. Tradicionalmente, medicamentos injetáveis são preferidos para fármacos com sabores desagradáveis ou aqueles que exigem rápida absorção e alta biodisponibilidade (Sanjay et al, 2025). No entanto, as formulações orais são mais convenientes e menos invasivas, favorecendo a adesão dos pacientes e reduzindo os custos de saúde associados às injeções (Sanjay et al, 2025). Assim, com o desenvolvimento de novas tecnologias para mascaramento de sabor, as indústrias farmacêuticas têm sido incentivadas a investir em medicamentos orais, proporcionando maior conforto ao paciente sem comprometer a eficácia terapêutica (Sanjay et al, 2025; Sohi et al, 2004).

O mascaramento de sabor oferece diversas vantagens, como a melhora na adesão do paciente, especialmente em populações pediátricas e geriátricas, além de contribuir

para a estabilidade do fármaco, aumentar a eficácia terapêutica e, em alguns casos, melhorar a biodisponibilidade de determinados princípios ativos. Também favorece as qualidades sensoriais do medicamento, reduzindo a rejeição do tratamento devido ao gosto desagradável. Entretanto, essa estratégia apresenta desafios e limitações. Algumas abordagens, como a adição de agentes flavorizantes ou o uso de membranas de barreira, podem impactar parâmetros farmacocinéticos, alterando a biodisponibilidade do fármaco (Fating et al., 2022). Além disso, a falta de correlação precisa entre modelos *in vitro* de avaliação de sabor e a percepção gustativa real pode resultar em um mascaramento ineficaz (Fating et al., 2022). As regulamentações cada vez mais rigorosas, principalmente para formulações pediátricas, impõem restrições quanto ao número e tipo de excipientes permitidos, dificultando a otimização dessas formulações (Fating et al., 2022). Outro fator relevante é a estabilidade do mascaramento ao longo do tempo, já que algumas técnicas, como o revestimento polimérico, podem perder eficácia em formulações líquidas orais, como suspensões (Fating et al., 2022; Kardani et al., 2023).

Os métodos físicos e químicos mais utilizados para mascarar o sabor de fármacos com sabor desagradável são aqueles que impedem a interação do paladar com as moléculas do fármaco (Sagar et al., 2012). Assim, reduzir a solubilidade do fármaco no pH da saliva (5,6 - 6,8) e alterar a afinidade e a natureza do fármaco que irá interagir com o receptor do sabor são as abordagens mais comumente utilizadas (Sagar et al., 2012).

Para ser considerado eficiente, um processo de mascaramento de sabor deve envolver o menor número de equipamentos e etapas de processamento, e mascarar o sabor efetivamente com o mínimo de excipientes que sejam economicamente e facilmente disponíveis (Sagar et al., 2012). Além disso, não deve apresentar nenhum efeito adverso na biodisponibilidade do fármaco e, preferencialmente, deve ter um custo baixo de fabricação. É desejável que o processo ocorra em temperatura ambiente, com excipientes que tenham ampla margem de segurança, sendo ainda rápido e simples de executar (Sagar et al., 2012).

Diversas técnicas podem ser aplicadas para mascarar o sabor amargo dos fármacos, incluindo o uso de aromatizantes, adoçantes, aminoácidos, revestimentos poliméricos e granulação convencional. Outras estratégias envolvem o uso de resinas de troca iônica, complexos de inclusão com ciclodextrinas, emulsões múltiplas, liofilização e congelamento por spray com lipídios (Sohi et al., 2004). Além disso, podem ser empregados excipientes como gelatina, amido gelatinizado, lipossomas, lecitinas ou substâncias semelhantes à lecitina, tensoativos, sais ou membranas poliméricas (Sohi et

al., 2004). Essas técnicas, isoladas ou combinadas, são muito importantes para o desenvolvimento de medicamentos mais palatáveis, promovendo assim maior adesão ao tratamento e experiência para o paciente.

### **2.3.1. Excipientes usados para mascaramento de sabor de fármacos**

No contexto do mascaramento do sabor, excipientes como adoçantes e aromatizantes são comumente utilizados para disfarçar ou mascarar o sabor desagradável de fármacos. Além disso, excipientes como polímeros e resinas, que ajudam no revestimento físico dos fármacos, também evitam a percepção do paladar. Desse modo, os excipientes desempenham um papel crucial na aceitabilidade do paciente e, conseqüentemente, na adesão terapêutica do mesmo. Além de aprimorar a formulação e auxiliar na entrega e eficácia dos fármacos (Adamkiewicz et al., 2023; Suthar et al., 2010; Desouza et al., 2013).

Os lipídios, por sua vez, são compostos derivados de hidrocarbonetos insolúveis em água, e desempenhando funções muito importantes nos sistemas biológicos. Devido à sua estrutura química, os lipídios atuam em várias funções dentro das células, incluindo armazenamento de energia, sinalização e composição de membranas. Os lipídios são um grupo diverso de moléculas hidrofóbicas, categorizadas principalmente em gorduras, óleos e esteróides (James et al., 2024). Essa diversidade estrutural permite que participem de processos como a comunicação celular, a organização estrutural de membranas e regulação de atividades biológicas (Joshi et al., 2024; James et al., 2024, Mohamed et al., 2023).

Os lipídios são potenciais agentes de mascaramento do sabor, visto que podem aumentar efetivamente a viscosidade na boca e revestir as papilas gustativas, tornando os fármacos mais palatáveis para os pacientes. Além do mais, a incorporação de excipientes lipídicos apresenta outras vantagens, já que pode aumentar a estabilidade da formulação, protegendo os ingredientes ativos da degradação (Banerjee et al., 2021). Esses excipientes também podem promover a liberação imediata do fármaco, o que é benéfico para um tratamento eficaz (Lopes et al., 2017a). Adicionalmente, contribuem para a melhora da absorção de certos fármacos, otimizando sua dissolução e biodisponibilidade (Lopes et al., 2017a), tornando assim os medicamentos mais eficazes (Sohi et al., 2004; Banerjee et al., 2021; Lopes et al., 2017a).

A cera de carnaúba é uma cera natural à base de plantas extraída das folhas da palmeira brasileira *Copernicia prunifera*, o que a torna um ingrediente natural frequentemente preferido em aplicações alimentícias e farmacêuticas por sua segurança e aceitabilidade. Além de ser um excipiente natural e atóxico, suas propriedades físico-químicas, como a hidrofobicidade - que lhe confere resistente à água - e a estabilidade térmica, a tornam especialmente adequada para o mascaramento de sabores desagradáveis em formulações farmacêuticas (Devi et al., 2022; Milanovic et al., 2010).

A cera de carnaúba apresenta diversas propriedades que são importantes para o mascaramento de sabor de fármacos com sabor desagradável. Dentre essas propriedades é possível citar a sua natureza hidrofóbica que a torna altamente resistente à água, permitindo assim a criação de barreiras físicas que inibem a liberação rápida dos compostos. Além disso, sua estrutura de barreira melhora a proteção contra umidade, gases e luz, contribuindo assim para a estabilidade dos compostos ativos e evitando degradações que poderiam alterar o sabor da formulação (Devi et al., 2022).

A hidrofobicidade permite a formação de barreiras físicas que inibem a liberação rápida de compostos na cavidade oral. Enquanto sua estabilidade térmica garante integridade durante processos industriais que envolvem calor, uma vez que a cera suporta temperaturas de até 200 °C sem perda significativa de compostos encapsulados. Além disso, sua estrutura de barreira melhora a proteção contra umidade, gases e luz, contribuindo assim para a estabilidade dos compostos ativos e evitando degradações que poderiam alterar o sabor da formulação (Devi et al., 2022; Milanovic et al., 2010).

Outra característica importante é sua eficiência no encapsulamento devido sua estrutura que permite um perfil de liberação gradual, evitando picos de sabor indesejáveis. A cera é composta principalmente por ésteres de ácidos graxos e álcoois de cadeia longa, especificamente ácidos carboxílicos C24 e C28 e álcoois primários de cadeia reta C32 e C34. Essa composição pode contribuir para sua estrutura, fornecendo rigidez e estabilidade à matriz cerosa. Ademais, a estrutura da cera confere resistência mecânica, tornando-a menos viscosa e mais elástica em comparação com outras ceras naturais, como a cera de abelha. Essa propriedade permite uma manipulação mais fácil durante o processamento das microcápsulas. Além disso, a cera tem um alto ponto de fusão, com um início de transição térmica em torno de 73° C e picos de fusão em aproximadamente 90° C. Essa característica indica que a cera mantém sua integridade estrutural sob temperaturas elevadas. Assim, a cera fornece uma matriz lipídica estável que pode

proteger os compostos sensíveis da degradação, garantindo que os sabores encapsulados permaneçam eficazes (Milanovic et al., 2010).

Portanto, a cera de carnaúba se destaca como um excipiente estratégico no mascaramento de sabor, combinando propriedades físicas e químicas que contribuem para a estabilidade, liberação controlada e aceitação sensorial de fármacos e produtos alimentícios. Seu alto ponto de fusão, capacidade de formar barreiras hidrofóbicas e eficácia na encapsulação de compostos amargos fazem dela uma alternativa viável para melhorar a palatabilidade de formulações orais, favorecendo a adesão terapêutica e a experiência sensorial do paciente (Khor et al., 2017; Milanovic et al., 2010).

### **2.3.2. Métodos de mascaramento de sabor**

Os métodos de mascaramento de sabor, assim como os excipientes utilizados, devem apresentar características específicas para garantir eficácia e segurança. Um método de mascaramento eficiente deve reduzir ou eliminar a percepção de sabores desagradáveis, garantindo uma experiência mais palatável para o usuário. Ademais, os agentes mascaradores de sabor deve ser compatível com o fármaco e outros excipientes para manter a estabilidade geral e a eficácia da formulação. Além disso, o método deve fornecer uma liberação controlada do ingrediente ativo, permitindo efeitos terapêuticos sem comprometer o mascaramento do sabor. É indispensável, ainda, que sejam utilizados materiais seguros e biocompatíveis para evitar efeitos adversos nos pacientes. Além do mais, o método deve ser versátil, podendo ser aplicado a várias formas de dosagem, incluindo líquidos, comprimidos e pós, tornando-o adaptável a diferentes medicamentos. Por fim um bom método de mascaramento de sabor pode contribuir para a estabilidade do fármaco, protegendo-o da degradação (Khard et al., 2014; Munster et al., 2017; Li Hey et al., 2014; Wolska et al., 2022; Petrovic et al., 2018; Smutzer et al., 2020; Vanssen et al., 2012; Michalk et al., 2008; Duru et al., 2004; Petrovick et al., 2016).

Os métodos de mascaramento de sabor apresentados na literatura incluem diferentes abordagens, como revestimento lipídico (Ayenew et al., 2009), microencapsulação (Tripathi et al., 2011), formação de complexos de inclusão (Roy, 1994), e emulsões múltiplas (Rosoff, 1988). Cada uma dessas abordagens possui vantagens e desafios específicos, sendo selecionados com base nas características do fármaco e nos objetivos da formulação. No revestimento lipídico, os lipídios são utilizados para criar uma barreira em torno do fármaco, reduzindo sua interação com as

papilas gustativas e minimizando assim a sensação de amargor (Ayenew et al., 2009). A microencapsulação, por sua vez, envolve a formação de partículas microscópicas que contêm o fármaco, permitindo assim uma liberação controlada e estável (Tripathi et al., 2011).

Na formação de complexos de inclusão, como aqueles formados com ciclodextrinas, o fármaco é encapsulado em uma estrutura molecular que modifica a sua interação com os receptores gustativos e, conseqüentemente, torna o sabor menos perceptível (Roy, 1994). Já as emulsões múltiplas configuram sistemas de liberação controlada que tornam mais lenta a percepção do sabor amargo, com capacidade também de melhorar a biodisponibilidade do fármaco (Rosoff, 1998).

Assim, para o presente trabalho, optou-se por utilizar um método pouco explorado na literatura para o mascaramento de sabor, que também fosse viável dentro das condições disponíveis no laboratório a qual o método foi testado. Desse modo, o método de emulsão congelante surgiu como uma alternativa promissora para os objetivos propostos. Ademais, o mesmo método foi empregado na produção de partículas lipídicas e previamente avaliado por Oliveira (2010).

As micropartículas lipídicas sólidas são pequenas partículas compostas de lipídios sólidos capazes de encapsular diversas substâncias, incluindo fármacos. Esses sistemas de administração de fármacos são obtidos através de técnicas, dentre elas a técnica de homogeneização a quente de emulsão dupla (Mancer et al., 2024) e a tecnologia de fluido supercrítico (Okur et al., 2024). As micropartículas oferecerem diversas vantagens que as tornam uma estratégia promissora para o mascaramento de sabor de fármacos com sabor desagradável. Esses sistemas permitem a liberação controlada do princípio ativo, apresentam alta eficiência de encapsulamento, possibilitam a formação de matriz e conferem maior estabilidade à formulação. Além disso, esses sistemas podem proteger ingredientes lábeis, ou seja, compostos sensíveis à degradação, preservando assim a integridade do sabor. A estabilidade aprimorada também pode garantir a manutenção da qualidade do sabor ao decorrer do armazenamento e da vida útil do fármaco (Mancer et al., 2024; Okur et al., 2024; Wolska et al., 2022).

O método de emulsão congelante pode apresentar variações dependendo do artigo analisado, sendo a um método versátil e adaptável. No entanto, sua flexibilidade também dificulta a padronização e a definição precisa do método. No entanto, é possível identificar características em comum que demonstram seu potencial para o mascaramento de sabor de fármacos. Entre elas, pode-se citar a possibilidade de recuperação efetiva de lipídios

de emulsões concentradas sem o uso de solventes, tornando-o uma alternativa mais ecológica (Okuro et al., 2022). Ademais, o congelamento de superfície pode melhorar a estabilidade cinética das emulsões de óleo em água, encapsulando moléculas orgânicas de forma eficaz (Matsubara et al., 2024).

Entretanto, o método também apresenta desafios, pois a eficácia do processo de congelamento pode variar significativamente com base na temperatura e no tipo de emulsão, complicando a padronização (Okuro et al., 2022). Em alguns casos, o congelamento pode levar à indesejável separação de fases ou desestabilização das emulsões (Clausse & Dalmazzone, 2013). Outro desafio desse método, considerando o uso de um excipiente lipídico, é a incorporação de um fármaco hidrossolúvel já que os mesmos possuem naturezas opostas (Bodmeier et al., 1992).

Nesse contexto, Bodmeier e colaboradores (1992), demonstraram a viabilidade de encapsulação de um fármaco hidrossolúvel utilizando a cera de carnaúba por um método chamado de dispersão múltipla por fusão com emulsão. Primeiro, foi preparada uma emulsão do tipo água em óleo (W/O), misturando-se a solução aquosa do fármaco à cera fundida. Essa emulsão primária foi, então, adicionada em uma fase aquosa externa aquecida, formando uma emulsão do tipo água em óleo em água (W/O/W). Essa segunda emulsificação foi importante pra conseguir manter o fármaco dentro das micropartículas lipídicas.

Segundo os autores, a eficiência de encapsulação foi superior a 80%, com carga de fármaco próxima de 50%, mesmo se tratando de um composto altamente hidrossolúvel. Ademais, destaca-se ainda a velocidade de resfriamento depois da emulsificação como um fator importante, uma vez que o resfriamento mais rápido ajuda na formação das micropartículas e diminui a perda de fármaco, já que o contato prolongado com a fase aquosa externa pode levar à dissolução da substância e sua consequente perda. Além disso, a cera lipídica forma uma barreira física que separa a fase interna (com o fármaco) da fase externa, o que ajuda a evitar que o fármaco se difunda para fora durante o processo, o que garante uma boa carga de fármaco encapsulado.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento farmacotécnico de sistemas microparticulados visando a obtenção de uma plataforma de base lipídica para o mascaramento de sabor desagradável de um fármaco hidrossolúvel modelo, a dipirona.

### **3.2. Objetivos específicos**

- Pesquisar na literatura métodos para o mascaramento de sabor de fármacos com sabor desagradável que utilizam lipídios como excipientes;
- Desenvolver micropartículas, explorando diferentes métodos de preparo, visando o mascaramento de sabor da dipirona, um fármaco modelo;
- Avaliar, de forma preliminar, os sistemas obtidos quanto a distribuição do tamanho e a morfologia.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Revisão da Literatura**

A revisão da literatura foi realizada com o intuito de obter informações importantes para a compreensão de conceitos relacionados ao mascaramento de sabor de fármacos. Além disso, buscou-se identificar métodos para o mascaramento de sabor de fármacos com sabor desagradável que utilizassem lipídios como excipientes. Para isso, foram realizadas buscas em páginas de pesquisa, como Science Direct e Pubmed, utilizando palavras-chave como “taste masking” e “oral administration”.

Foram considerados artigos publicados nos últimos vinte anos, priorizando àqueles que abordavam formulações lipídicas para o mascaramento de sabor. Entretanto, não foram excluídos os trabalhos publicados anteriormente que foram relevantes para o presente trabalho. Os critérios de inclusão envolveram artigos que descreviam a preparação, caracterização e avaliação das micropartículas lipídicas.

A análise dos artigos selecionados foi realizada de forma concisa, com ênfase nos excipientes utilizados, nos métodos desenvolvidos e nas formas farmacêuticas obtidas. As informações extraídas foram compiladas na Tabela 1, permitindo assim uma análise comparativa das abordagens encontradas na literatura.

### **4.2. Materiais**

Os materiais utilizados foram: cera de carnaúba TROPICAL CERAS DO BRASIL<sup>®</sup>; dipirona sódica VIAFARMA<sup>®</sup>; glicerina P.A. – A.C.S; LABSYNTH<sup>®</sup>; tween 80 P.S. (Polissorbato 80) VETERQUIMICA<sup>®</sup>.

### **4.3. Equipamentos**

Os equipamentos utilizados foram: balança analítica METTLER TOLEDO<sup>®</sup>, chapa aquecedora IKA<sup>®</sup> C-MAG HS 7; ultra-turrax IKA<sup>®</sup> T25 digital, agitador mecânico GEHAKA<sup>®</sup> AM-20; bomba à vácuo TECNAL<sup>®</sup> TE-0581, microscópio LEICA EC3; balança semianalítica TECNAL<sup>®</sup>; tamises ATM PRODUCTS<sup>®</sup>; agitador de tamises ADVANTECH<sup>®</sup>.

## **5. DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO**

### **5.1. Preparo da fase lipídica**

Para a preparação da fase lipídica foram pesados, em uma balança analítica, 2,25 gramas de cera de carnaúba e 0,75 gramas de dipirona. Depois, foram adicionados 1 mL de glicerina à dipirona, com o intuito de melhorar a homogeneização antes da incorporação conjunta a cera.

### **5.2. Preparo da fase aquosa**

Já a fase aquosa foi preparada com 400 ml de água Milli-Q. Desses, em 200 mL foram adicionados 500 µL de Tween<sup>®</sup> 80. E os outros 200 mL restantes foram colocados sob refrigeração com o intuito de atingir 5 °C, a fim de serem utilizados posteriormente no processo de emulsão congelante.

### **5.3. Método de preparo das micropartículas lipídicas**

A formulação foi desenvolvida com base no método de emulsão congelante descrito na literatura, o qual envolve a preparação de duas fases distintas: uma fase lipídica e uma fase aquosa.

A fase aquosa contendo o surfactante foi aquecida até 90 °C em uma chapa aquecedora. Quando a fase aquosa atingiu 90 °C, a cera foi colocada em outra chapa e, após fundir, a dipirona com glicerina foi incorporada à cera. Após a homogeneização dos

componentes da fase lipídica, a mesma foi vertida na fase aquosa. A dispersão foi mantida sob agitação contínua utilizando um ultra-turrax (10.000 rpm) ou um agitador mecânico A-20 (350 rpm) por 1 minuto.

Após isso, água refrigerada foi adicionada e a dispersão foi agitada por mais 1 minuto. Por fim, a mistura foi colocada em um recipiente com água e gelo sob agitação magnética por 15 minutos, promovendo o congelamento da emulsão e a formação das micropartículas. As micropartículas formadas foram coletadas por filtração à vácuo, utilizando uma bomba apropriada.

#### **5.4. Caracterização das micropartículas lipídicas**

As micropartículas foram caracterizadas quanto a sua morfologia e distribuição de tamanho. As micropartículas obtidas através do agitador mecânico A-20 tiveram sua morfologia observada com o auxílio de um estereomicroscópio com objetiva de 10x. Já as micropartículas obtidas através do ultra-turrax foram observadas com o auxílio de um microscópio com objetiva de 40x, uma vez que não foi possível visualizá-las com o estereomicroscópio, possivelmente devido ao seu tamanho submétrico.

Para a avaliação da distribuição de tamanho, foram utilizados tamises com aberturas de 45, 150, 212, 300, 425 e 600  $\mu\text{m}$ . Os tamises foram dispostos em ordem decrescente de tamanho no agitador de tamise, com os seguintes parâmetros: amplitude de 4, modo Soft Pulse e tempo de 2 minutos.

## **6. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1. Resultados**

Entre os artigos encontrados na literatura, foi possível encontrar conceitos importantes que contribuíram para o entendimento do mascaramento de sabor de fármacos. Além disso, a pesquisa alcançou o seu objetivo de encontrar métodos de mascaramento de sabor de fármacos com sabor desagradável que utilizassem lipídios como excipientes, e assim os artigos encontrados foram compilados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Lipídios como excipientes em métodos de mascaramento de sabor

<b>Lipídio</b>	<b>Ingrediente Ativo</b>	<b>Método/Técnica</b>	<b>Forma farmacêutica / Sistema de entrega</b>	<b>Referência</b>
Pellets de Geleol 115 (monoestearato de glicerol, estearato de glicerila)	Ondansetrona HCl	Granulação por fusão a quente	Grânulos	Kharb et al., 2014
Monoestearato de glicerila (Imwitor® 491)	Praziquantel	Extrusão e secagem por pulverização	Sistema multiparticulado	Münster et al., 2017
Sal sódico de 1,2-dipalmitoil-snglicero-3-fosforilglicerol, Lipóide EPC, triglicerídeo de mudança média, ácido esteárico	Atomoxetina HCl	Nanopartículas à base de lipídios invertidos, Hidratação do filme lipídico	Nanopartículas invertidas à base de lipídios	Zhang et al., 2020
Ácido esteárico	Cloridrato de propiverina	Compressão direta de pó	Comprimidos de desintegração oral (ODTs)	Matsui et al., 2015
Octadecanol	Paracetamol	Revestimento lipídico e complexação com ciclodextrina	Microesferas lipídicas e complexos de inclusão	Li et al., 2014
Octadecanol e monoestearato de glicerina	Ibuprofeno	Processo de congelamento por pulverização com três métodos de resfriamento diferentes: resfriamento a água, resfriamento a ar e resfriamento por solução de ácido cítrico	Microesferas	Qin et al., 2019
Diestearato de glicerila (Precirol ATO 5 ® , Gattefossé)	Ibuprofeno	Granulação por fusão de parafuso duplo (TSMG)	Grânulos	Forster et al., 2021
Gordura dura (Witocan® 42/44 mikrofein), diestearato de glicerol (Precirol® ato 5, trimiristato de glicerol (Dynasan® 114), tripalmitato de glicerila (Dynasan® 116), tristearato de glicerila (Dynasan® 118) e monoestearato de glicerila (Imwitor® 491), dibehenato de glicerila em pó (Compritrol® 888 ATO) e palmitato de cetila (Precifa®) foram apoiados por Gattefossé	Praziquantel	Extrusão lipídica sólida	Pós	Witzleb et al., 2011
manteiga de cacau	Ibuprofeno	Tecnologia de fluido supercrítico	Micropartículas	Obaidat et al., 2021

**Tabela 1.** Lipídios como excipientes em métodos de mascaramento de sabor (continuação).

Compritol, ácido esteárico ou uma mistura de Precirol sólido com Miglyol líquido	Ciclosporina, Clotrimazol, Diclofenaco sódico e Hidrocortisona	Emulsificação a quente	Matriz de micropartículas lipídicas sólidas (SLM)	Wolska et al., 2022
Lecitina	Paracetamol	Secagem por pulverização	Pós secos por pulverização	Thi et al., 2012
Lecitina	Paracetamol	Secagem por pulverização	Pós secos por pulverização	Thi et al., 2013
Ácido esteárico, álcool cetílico ou cetílico ésteres	Paracetamol	Congelamento por pulverização	Micropartículas	Ouyang et al., 2018
Gordura dura (Witocan® 42/44 mikrofein), diestearato de glicerila (Precirol® ATO 5), trimiristato de glicerila	Cloridrato de metformina	Extrusão/esferonização de lipídios sólidos	Pellets, ODTs	Petrovic et al., 2018
Banha e óleo de palma	Tanino de acácia	Sólido em óleo em água método e método de dispersão por fusão	Micropartículas	Adejoro et al., 2018
Gelucire 39/01	Tramadol	Lipídios comprimidos diretamente com complexo de resina medicamentosa e outros excipientes	Complexo de resina medicamentosa, comprimidos para dissolução na boca	Madgulkar et al., 2009
Ácido esteárico	Octaacetato de sacarose	Método de fusão a quente para microesferas	Microesferas incorporadas em filmes comestíveis	Smutzer et al., 2020
Diestearato de glicerol (Precirol ® ato 5); trimiristato de glicerol (Dynasan ® 114); gordura dura em pó (Witocan ® 42/44 mikrofein)	Medicamento BCS Classe II NXP 1210	Extrusão e esferonização	Pellets	Vaassen et al., 2012
Tripalmitina (Dynasan® 116))	N-acetilcisteína	Revestimento hot melt em leite fluidizado	Formas farmacêuticas multiparticuladas para crianças, geriátricos e disfágicos	Becker et al., 2016

**Tabela 1.** Lipídios como excipientes em métodos de mascaramento de sabor (continuação).

Monoestearato de glicerila	Paracetamol	O fundido do lipídio foi misturado com outros componentes e depois solidificado em um molde.	Matriz de cera	Shiino et al., 2010
Ácido esteárico	Quinina HCl	Método de fusão a quente modificado	Microesferas em filmes comestíveis	Cherian et al., 2018
Ácido palmítico, ácido esteárico, palmitato de sódio e estearato de sódio		Método de resfriamento por spray	Microesferas	Qi et al., 2006
Gordura dura (Witocan® 42/44)	Benzoato de sódio	Granulação por fusão e compressão	Minicomprimidos compreendendo grânulos lipídicos revestidos/grânulos revestidos	Eckert et al., 2014
Precirol® ATO 5	Paracetamol	Os grânulos preparados por granulação úmida foram revestidos por revestimento por fusão a quente em um sistema de leite fluidizado modificado.	Grânulos revestidos, comprimidos	Milanovic et al., 2020
Distearoil-sn-glicero-3- fosfolina e colesterol	Mefloquina	Encapsulamento lipossomal	Encapsulamento lipossômico	Tang et al., 2017
Gliceril monoestearato	Claritromicina	Aglomerção congelada por spray	Matriz de cera	Yajima et al., 1999
Compritol®, Precirol® e cera de abelha branca	Fumarato de quetiapina	Extrusão por fusão a quente, liofilização	Pellets, ODTs	Refaat et al., 2016
Tripalmitina	N -acetilcisteína	Revestimento por pulverização de fusão a quente em leite fluidizado	Microestruturas	Lopes et al., 2017b
Ácido esteárico	Cefuroxima axetil	Resfriamento por spray	Microesferas	Robson et al., 2000
Manteiga de cacau	Dapoxetina	Mecanismo de desintegração através da fusão da matriz do comprimido	Comprimido de fusão rápida (FMT)	Liew et al., 2022
Tripalmitina	N-acetilcisteína	Revestimento hot melt em leite fluidizado	Multiparticulados	Stocker et al., 2017

**Tabela 1.** Lipídios como excipientes em métodos de mascaramento de sabor (continuação).

Óleo de mamona hidrogenado (HCO)	Metformina	Extrusão-esferonização	Pellets	Hiew et al., 2023
Monoestearato de glicerila				Nitanai et al., 2012
Behenato de glicerila (Compritol 888 ATO)	Enrofloxacina	Extrusão lipídica sólida		Michalk et al., 2008
Gliceril monoestearato	Claritromicina	Aglomeração congelada por spray	Disco de matriz de cera	Yajima et al., 2003
Óleo de soja, lecitina de ovo	Diazepam	Emulsificação	Emulsões submicrométricas	Gajewska et al., 2001
Gliceril palmitostearate (Precirol Ato 5)	Actaminofeno	Granulação por fusão	Grânulos mascarados de sabor incorporados em comprimidos dispersíveis em água	Duru et al., 2004
Gordura dura (Witocan® 42/44 mikrofein), diestearato de glicerila (Precirol® ATO 5), trimiristato de glicerila (Dinasan® 114)	Metformina HCl	Extrusão/esferonização a frio sem solventes	Pellets	Petrovick et al., 2016
Octadecanol	Paracetamol	Congelamento por pulverização	Microesferas	Guo et al., 2016
Ácido palmítico e ácido esteárico	Ácido benzóico	Método de resfriamento por spray	Microesferas	Qi et al., 2008

Fonte: Estrutura adaptada de Banerjee e colaboradores (2021). Dados obtidos dos seguintes artigos: Kharb et al., 2014; Münster et al., 2017; Zhang et al., 2020; Matsui et al., 2015; Li et al., 2014; Qin et al., 2019; Forster et al., 2021; Witzleb et al., 2011; Obaidat et al., 2021; Wolska et al., 2022; Thi et al., 2012; Thi et al., 2013; Ouyang et al., 2018; Petrovic et al., 2018; Adejoro et al., 2018; Madgulkar et al., 2009; Smutzer et al., 2020; Vaassen et al., 2012; Becker et al., 2016; Shiino et al., 2010; Cherian et al., 2018; Qi et al., 2006; Eckert et al., 2014; Milanovic et al., 2020; Tang et al., 2017; Yajima et al., 1999; Refaat et al., 2016; Lopes et al., 2017b; Robson et al., 2000; Liew et al., 2022; Stocker et al., 2017; Hiew et al., 2023; Nitanai et al., 2012; Michalk et al., 2008; Yajima et al., 2003; Gajewska et al., 2001; Duru et al., 2004; Petrovick et al., 2016; Guo et al., 2016; Qi et al., 2008.

Assim, a partir da análise dos artigos apresentados na Tabela 1, foi possível observar vários tipos de lipídios utilizados nas formulações, incluindo lipídios naturais, semissintéticos e sintéticos (Matsui et al., 2015; Münster et al., 2017; Madgulkar et al., 2009). Também foram encontrados variados ingredientes ativos, tanto hidrofóbicos quanto hidrossolúveis (Qin et al., 2019; Kharb et al., 2014). Para o presente trabalho, optou-se por utilizar um lipídio natural, considerando aspectos como saúde, segurança e sustentabilidade. Além disso, foi pensado também em utilizar um lipídio pouco explorado como excipiente no mascaramento de sabor. Ademais, seria oportuno se o excipiente estivesse disponível no laboratório ao qual o método foi testado.

Assim, a cera de carnaúba surgiu como uma alternativa promissora. Já que além de ser um excipiente natural, também já havia sido previamente utilizado por Oliveira (2010) em sua tese, onde demonstrou a eficiência da cera de carnaúba na formação de sistemas de liberação modificada de fármacos.

Ademais, segundo o mesmo autor, as partículas de cera de carnaúba podem ser empregadas como núcleos inertes para revestimento de princípios ativos ou em processos de compressão direta na produção de comprimidos, evitando etapas úmidas que poderiam degradar fármacos sensíveis à hidrólise. Essa é uma característica que torna o processo mais viável para produção em larga escala. Além do mais, os comprimidos preparados com pellets de cera de carnaúba apresentaram vantagens na liberação controlada do fármaco. Devido às suas propriedades hidrofóbicas, a cera de carnaúba forma uma barreira protetora que reduz a exposição do fármaco à umidade, aumentando assim a estabilidade da formulação.

Já com relação aos métodos empregados, identificou-se uma variedade de abordagens, alguns mais simples e adaptáveis e outros mais complexos (Matsui et al., 2015; Wolska et al., 2022; Forster et al., 2021; Obaidat et al., 2021). Quanto as formas farmacêuticas obtidas, não foram encontrados tantos artigos que desenvolveram micropartículas.

Desse modo, os artigos encontrados foram importantes para contribuir com a compreensão dos aspectos que poderiam, ou deveriam, ser considerados para a formulação desenvolvida do presente trabalho. Entretanto, muitos dos métodos encontrados na literatura não seriam viáveis de serem replicados no laboratório no qual este presente trabalho foi elaborado devido à complexidade dos mesmos.

Entre os métodos que seriam aplicáveis a esse trabalho, pode-se citar a homogeneização de alta pressão, a secagem por pulverização e a liofilização. A

homogeneização de alta pressão exige um equipamento específico capaz de gerar forças de cisalhamento elevadas para uma mistura eficaz e redução do tamanho das partículas (Pacheco et al., 2022). A secagem por pulverização, amplamente citada nos artigos, demanda o uso de um spray dryer, responsável pela atomização do líquido e pela evaporação rápida do solvente (Gohel et al., 2009). Já a liofilização é técnica utilizada para preservar lipídios e ingredientes ativos por meio da remoção de água sob vácuo (Silva et al., 2016). Ressaltando que todos os equipamentos precisam de um conhecimento técnico para sua operação.

Contudo, como já dito anteriormente, optou-se por um método que fosse mais acessível e viável de ser replicado de forma mais prática. Assim, a escolha do método de emulsão congelante também permitiu experimentar uma alternativa ainda pouco explorada para o mascaramento de sabor de fármacos.

Mesmo sendo um método considerado simples e que não exigiu equipamentos sofisticados, alguns desafios foram observados durante os testes. Dentre os principais obstáculos, destacar-se a dificuldade na fusão entre a cera e a dipirona, bem como a rápida solidificação da cera de carnaúba, que resultou em perdas durante a transferência entre fases. Além disso, a formação das micropartículas polidispersas foi um desafio recorrente, comprometendo a uniformidade da formulação.

Diante disso, foram realizados ajustes com o intuito de aprimorar a composição final. Entre as modificações adotadas, destaca-se a substituição do banho-maria por uma chapa aquecedora com o objetivo de facilitar o manuseio do béquer contendo a fase lipídica. Essa mudança visou melhorar tanto a fusão entre a cera e a dipirona quanto a agitação do meio durante o processo de verter uma fase na outra, além de retardar a rápida solidificação da cera de carnaúba, reduzindo assim sua perda durante a transferência entre as fases.

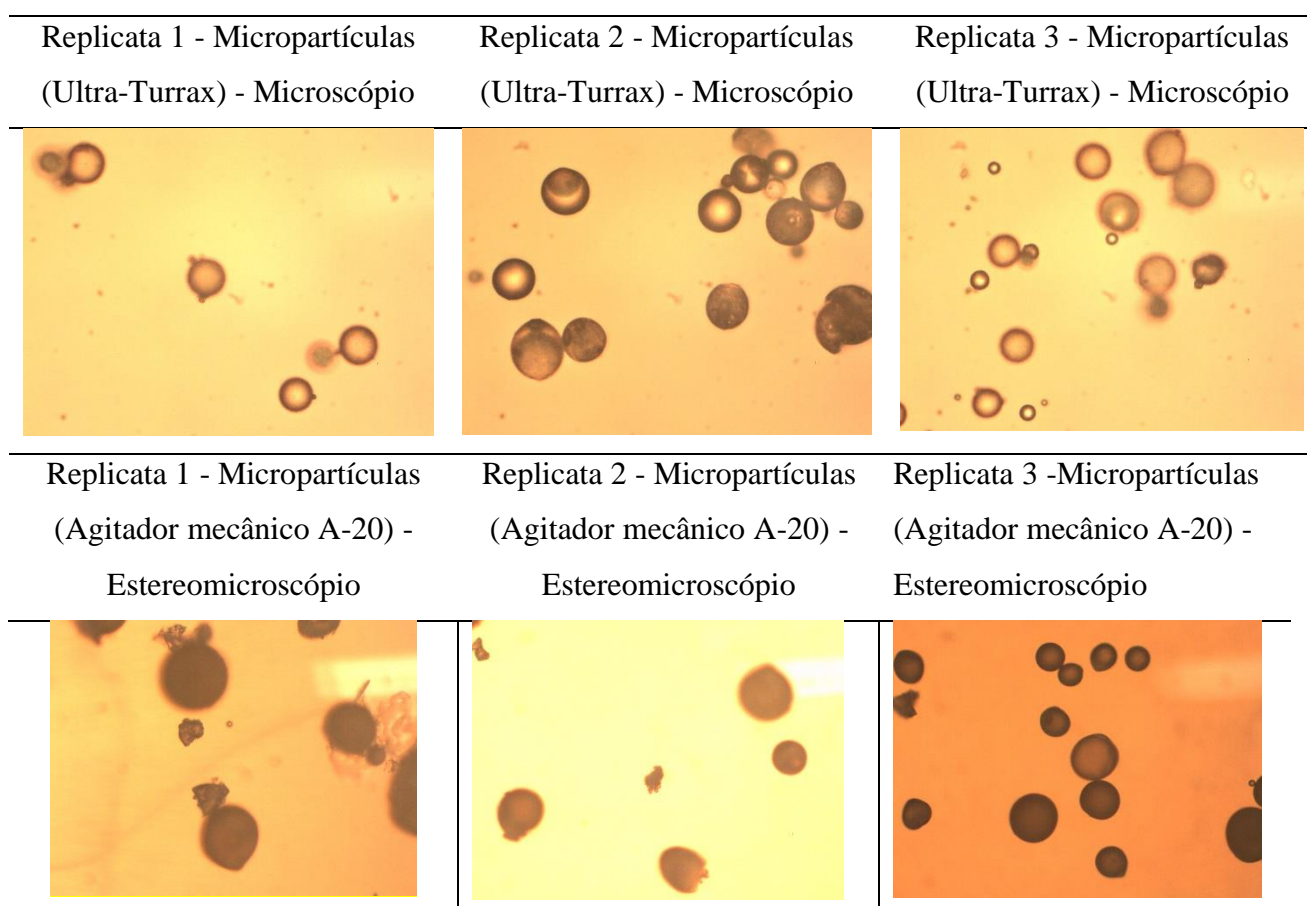
Também foram testados a adição de lecitina dissolvida em clorofórmio e a dissolução da dipirona em glicerina. No entanto, a presença de lecitina e clorofórmio promoveu a solubilização indesejada da formulação. Por isso, foi utilizado apenas a glicerina para dispersar a dipirona.

Em seguida, também foram feitos ajustes na velocidade e no tempo, mudando a haste intermediária a 12.000 rpm por dois minutos para uma haste pequena a 10.000 rpm por um minuto. Essa abordagem favoreceu à formação de micropartículas mais uniformes e melhor distribuídas. Ainda com o intuito de padronizar o gotejamento da mistura lipídica, buscando controlar o fluxo e a uniformidade das micropartículas, foi utilizada

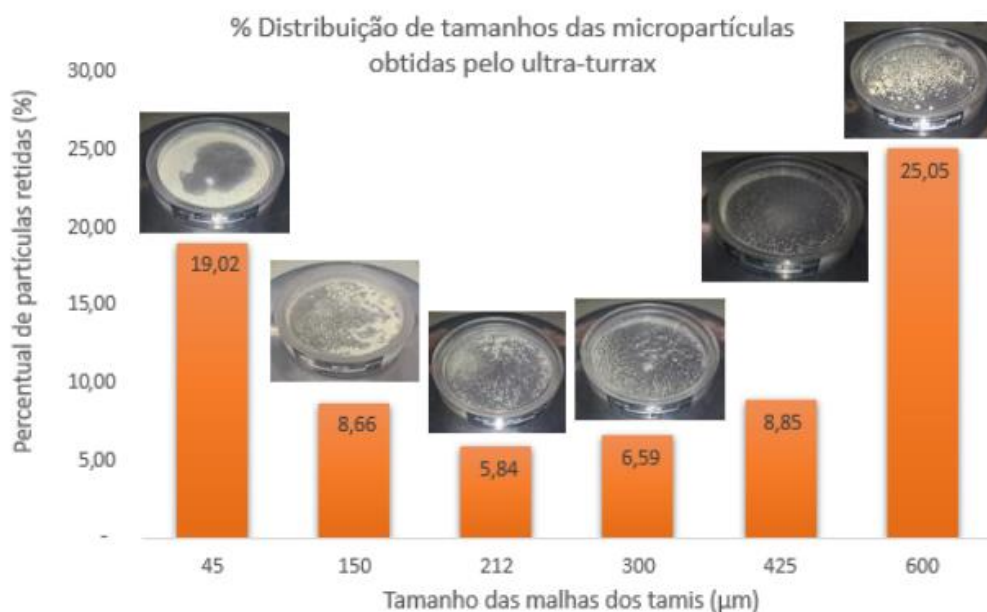
uma seringa de vidro. No entanto, em várias tentativas, a cera solidificava rapidamente e entupia a seringa: mesmo quando o processo ocorria adequadamente, observa-se perda significativa de cera dentro da seringa devido à sua rápida solidificação.

Apesar desses desafios, pode-se dizer que os ajustes realizados contribuíram para uma formulação mais promissora. Como etapa complementar, visando comparação e avaliação de melhorias, a mesma formulação foi testada utilizando o agitador mecânico modelo A-20.

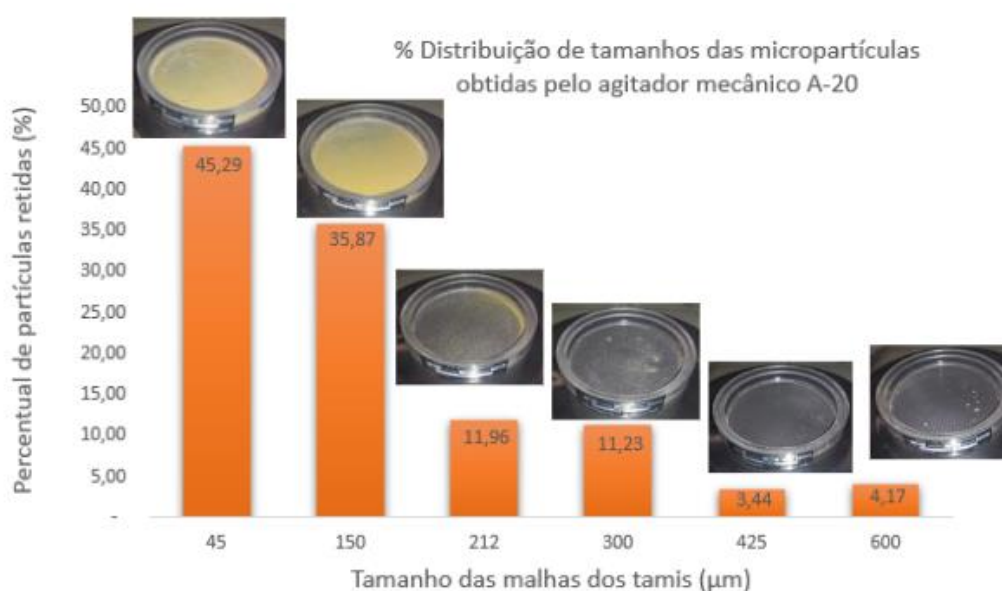
Com o objetivo de verificar se os ajustes realizados impactaram na forma e uniformidade das micropartículas, e assim, identificar melhorias para os próximos experimentos - as formulações obtidas tanto pelo uso do ultra-turrax quanto pelo agitador mecânico A-20 foram caracterizadas quanto a sua morfologia (por microscópio), como apresentado na Figura 2. E também sua distribuição de tamanho (por análise em tamises), como apresentado nas Figuras 3 e 4.



**Figura 2.** Morfologia das triplicatas das micropartículas obtidas através do ultra-turrax e do agitador mecânico A-20.



**Figura 3.** Distribuição do tamanho das micropartículas obtidas por ultra-turrax. O eixo Y representa o percentual de partículas retidas (%) e o eixo X indica o tamanho das malhas dos tamis ( $\mu\text{m}$ ). As colunas mostram o percentual médio de partículas retidas em cada malha, enquanto as imagens posicionadas acima das colunas ilustram visualmente o material retido em cada tamis.



**Figura 4.** Distribuição do tamanho das micropartículas obtidas pelo agitador mecânico A-20. O eixo Y representa o percentual de partículas retidas (%) e o eixo X indica o tamanho das malhas dos tamis ( $\mu\text{m}$ ). As colunas mostram o percentual médio de partículas retidas em cada malha, enquanto as imagens posicionadas acima das colunas ilustram visualmente o material retido em cada tamis.

## 6.2. Discussão

Com os ajustes realizados, a formulação mais promissora, conforme descrito nos métodos, foi analisada quanto à morfologia e à distribuição de tamanho. Mas, antes de discutir os resultados, é importante ressaltar que as micropartículas obtidas através do ultra-turrax não puderam ser visualizadas no estereomicroscópio, provavelmente por apresentarem um tamanho submicrométrico, ao contrário das obtidas pelo agitador A-20. Mesmo assim, sua análise foi conduzida por microscopia óptica, para fins de comparação.

Observou-se que a morfologia das micropartículas variou conforme o método utilizado. As micropartículas obtidas através do ultra-turrax apresentaram uma forma mais esférica, diferentemente das micropartículas produzidas através do agitador mecânico A-20. É importante ressaltar que a esfericidade é muito relevante, pois pode impactar na estabilidade e liberação controlada do fármaco (Tarkase et al., 2017). Nesse contexto, as micropartículas mais esféricas, como as obtidas através do ultra-turrax, geralmente podem proporcionar uma menor superfície de contato e também podem ser mais eficientes na encapsulação de substâncias ativas (Santos, 2006; Redžić & Elezović, 2021). Por outro lado, a grande variação de tamanho pode indicar uma processabilidade menos controlada, e isso pode afetar a uniformidade do mascaramento do sabor e a liberação do fármaco (Soh et al., 2025).

Com relação a avaliação de distribuição de tamanho foi possível observar que as micropartículas obtidas através do ultra-turrax ficaram mais retidas nos tamises de 45  $\mu\text{m}$  e 600  $\mu\text{m}$ . Esse resultado foi inesperado, uma vez que, inicialmente, observamos que as micropartículas poderiam ser submicrométricas, pois não puderam ser visualizadas ao microscópio óptico. No entanto, além da retenção no tamis de 45  $\mu\text{m}$ , foi observado também uma quantidade de retido médio no tamis de 600  $\mu\text{m}$ . Isso pode ser atribuído à aparência de pó das micropartículas, que apresentaram tendência à aglomeração e aderência na malha do tamis de maior abertura. Enquanto as obtidas através do agitador mecânico A-20 ficaram mais retidas nos tamises de 45  $\mu\text{m}$  e 150  $\mu\text{m}$ . Assim como a esfericidade, a uniformidade no tamanho das partículas é um parâmetro importante para garantir uma liberação controlada do fármaco e em diversas propriedades físico-químicas (Chen et al., 2017).

As micropartículas obtidas através do agitador mecânico A-20, embora tenham ficado maiores e menos esféricas, apresentaram uma distribuição de tamanho um pouco mais estreita, o que pode sugerir que o agitador mecânico A-20 pode proporcionar uma

melhor uniformidade no processo de produção. Entretanto, a morfologia menos esférica das partículas pode influenciar na estabilidade, dependendo das propriedades específicas do fármaco e da aplicação final (Tarkase et al., 2016). Por outro lado, partículas mais esféricas, como as obtidas com o Ultra-Turrax, tendem a ter uma área de superfície menor, o que reduz a exposição ao meio de liberação e favorece uma liberação mais lenta e controlada (Santos, 2006).

Apesar dos ajustes realizados terem resultado em formulações promissoras, alguns obstáculos ainda persistiram. Dentre eles, destaca-se a dificuldade na fusão entre a cera de carnaúba e a dipirona, bem como a rápida solidificação da cera durante o processo de formulação. Com o intuito de mitigar esses problemas, testou-se a incorporação de lecitina como tensoativo. A lecitina apresenta diversas propriedades favoráveis à formulação, incluindo a capacidade de interferir nos processos de solidificação e fusão de lipídios sem alterar significativamente a organização cristalina, conforme descrito por Eldem e colaboradores (1991). Assim, a lecitina foi utilizada em proporções semelhantes às utilizadas por Fernandez (2014) e Netto (2018). Entretanto, durante os testes, houve dificuldade para fundir a cera com a lecitina, sendo necessário solubilizá-la em clorofórmio. Esse procedimento, no entanto, resultou em solubilização da formulação, impedindo formação de micropartículas. Desse modo, é necessário reavaliar o uso da lecitina, tanto em relação à sua função na formulação quanto à forma de preparo. Também é válida a consideração de outros tensoativos.

Além disso, é válido ressaltar que a cera de carnaúba, por sua vez, é uma cera vegetal conhecida por sua dureza e fragilidade quando comparada a outras ceras, e apresenta ponto de fusão elevado, entre 80 °C e 87 °C (Ourique et al., 2015). Técnicas de revestimentos lipídicos por fusão, como os que utilizam cera de carnaúba, de abelha ou gordura de palma, são mais difíceis de aplicar em comparação com revestimentos à base de solventes, justamente pela solidificação rápida e repentina, que reduz drasticamente a fluidez do sistema (Muller et al., 2018).

As micropartículas polidispersas também foi outro obstáculo encontrado, sendo esse um problema que pode estar relacionado a diferentes etapas do processo de formulação. Assim, para padronizar o gotejamento da fase lipídica, com o intuito de uniformizar o tamanho das partículas, foi utilizado uma seringa de vidro para controlar o gotejamento. No entanto, problemas como entupimento pela solidificação precoce da cera persistiram, gerando perdas de material. Situação semelhante foi reportada por Barbon e colaboradores (2019), ao descreverem a produção de partículas de cera de carnaúba por

meio de métodos baseados em fusão-cristalização e extrusão a frio. Desse modo, é preciso reavaliar o sistema de gotejamento, considerando que o mesmo deveria ser capaz de controlar o fluxo e a temperatura de forma automatizada, mantendo a fase lipídica aquecida até o momento da transferência. Isso reduziria perdas por aderência e entupimento, além de possibilitar maior uniformidade das micropartículas e garantir mais segurança durante o manuseio, especialmente diante das altas temperaturas envolvidas.

Apesar dos desafios enfrentados, o método de emulsão congelante ao longo dos ajustes realizados ao longo dos testes, demonstrou ser um método promissor, especialmente por exigir poucos recursos, tanto em relação aos materiais quanto aos equipamentos utilizados. Em relação ao excipiente, apesar das limitações, a cera de carnaúba mostrou-se promissora na formação das micropartículas, especialmente no que se refere à esfericidade observada. E no que se refere aos agitadores mecânicos, pode-se dizer que o ultra-turrax proporcionou micropartículas mais esféricas, mas a operação pode gerar espuma, complicando a adição da fase lipídica na fase aquosa. E o agitador mecânico A-20 apesar de não ter apresentado muitos problemas durante o processo, não formou micropartículas tão esféricas quanto o ultra-turrax.

No entanto, ainda são necessárias análises específicas voltadas diretamente ao mascaramento de sabor do fármaco, o que requer continuidade das investigações. Isso é especialmente relevante considerando que o método de emulsão congelante é ainda pouco explorado na área de mascaramento de sabor de fármacos.

## **7. CONCLUSÃO**

Em suma, um dos principais objetivos desse trabalho foi desenvolver sistemas microparticulados lipídicos com o objetivo de mascarar o sabor desagradável de fármacos hidrossolúveis. Pode-se afirmar que o objetivo foi alcançado, uma vez que foi possível obter micropartículas lipídicas à base da cera de carnaúba por meio do método de emulsão congelante. A escolha tanto do método quanto do excipientefundamentou-se na escassez de estudos na literatura que abordassem os mesmos em métodos de mascaramento de sabor. Além disso, as propriedades observadas em ambos indicavam que poderiam ser boas escolhas para o objetivo do presente trabalho.

Apesar do método ter apresentado desafios, como a rápida solidificação da cera de carnaúba, os ajustes realizados, como na adição da glicerina e as modificações na haste e na velocidade de agitação, possibilitaram a obtenção de formulações com características

desejáveis, como maior esfericidade e distribuição de tamanho mais uniforme. Assim, pode-se dizer que o estudo contribui para ampliar as alternativas tecnológicas voltadas para o mascaramento de sabor, aspecto crucial para melhorar a adesão terapêutica de medicamentos com sabor desagradável especialmente em populações sensíveis, como crianças e idosos.

Como limitação, pode-se destacar a ausência de testes sensoriais específicos para avaliar o mascaramento de sabor. Assim, para estudos futuros, sugere-se a investigação da eficácia sensorial das micropartículas, bem como o uso de outros tensoativos ou sistemas de gotejamento com controle térmico automatizado. Também, recomenda-se a realização de novos testes com foco em aprimorar a uniformidade e a esfericidade das micropartículas, buscando assim um equilíbrio entre a eficiência do mascaramento do sabor e outras propriedades importantes para a formulação.

## REFERÊNCIAS

ADAMKIEWICZ, L.; ŁUKASZ SZELESZCZUK. Review of Applications of Cyclodextrins as Taste-Masking Excipients for Pharmaceutical Purposes. **Molecules**, v. 28, p. 6964–6964, 2023.

ADEJORO, F.A.; HASSEN, A.; THANTSHA, M.S. Preparation of acacia tannin loaded lipid microparticles by solid-in-oil-in-water and melt dispersion methods, their characterization and evaluation of their effect on ruminal gas production in Vitro. **PLoS One**, v. 13, p. 1–15, 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.

BACHMANOV, A. A.; BOSAK, N. P.; LIN, C.; MATSUMOTO, I.; OHMOTO, M.; REED, D. R.; NELSON, T. M. Genetics of Taste Receptors. **Current Pharmaceutical Design**, v. 20, p. 2669–2683, 2014.

BAGULEY, D.; LIM, E.; BEVAN, A.; PALLET, A.; FAUST, S. N. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, p. 293–297, 2012.

BANERJEE, S.; JOSHI, U.; SINGH, A.; SAHARAN, V. A. Lipids for Taste masking and Taste assessment in pharmaceutical formulations. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 235, p. 1 - 28, 2021.

BARBON, B.; SCHMIELE, M.; MAXIMO, G. J.; PRATA, A. S. Carnauba Wax Particles: Investigation of Dripping and Cold-Extrusion Processes. **Journal of the American Oil Chemists Society**, v. 96, p. 847–859, 2019.

BARLOW, L. A. The sense of taste: Development, regeneration, and dysfunction. **WIREs mechanisms of disease**, v. 14, p. e1547, 2022.

BEAUCHAMP, GK. Why do we like sweet taste: A bitter tale? **Physiology & Behavior**, v. 164, p. 432–437, 2016.

BECKER, K.; SAURUGGER, E.M.; KIENBERGER, D.; LOPES, D.; HAACK, D.; KÖBERLE, M.; STEHR, M.; LOCHMANN, D.; ZIMMER, A.; SALAR-BEHZADI, S. Advanced stable lipid-based formulations for a patient-centric product design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 497, p. 136–149, 2016.

BHATTACHARJEE, B.; IKBAL, A. M. A.; KHAN, G. M. Strategies for Concealing Unpleasant Drug Flavour to Improve Patient Experience. **Pharmaceutical and Biosciences Journal**, v. 10, p. 01-06, 2022.

CHEN, W.; PALAZZO, A.; HENNINK, W. E.; KOK, R. J. Effect of Particle Size on Drug Loading and Release Kinetics of Gefitinib-Loaded PLGA Microspheres. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, p. 459–467, 2017.

CHERIAN, S., LEE, B.S., TUCKER, R.M., LEE, K., SMUTZER, G. Toward Improving Medication Adherence: The Suppression of Bitter Taste in Edible Taste Films. **Advances in Pharmacological Sciences**, v. 2018, p. 1–12, 2018.

COSTANZO, A. Temporal patterns in taste sensitivity. **Nutrition Reviews**, v. 82, p. 831-847, 2023.

DANIÈLE CLAUSSE; DALMAZZONE, C. Freezing Within Emulsions: Theoretical Aspects and Engineering Applications. **Oil & Gas Science and Technology – Revue d'IFP Energies nouvelles**, v. 69, p. 415–434, 2013.

DESOUZA, S.; SHET A.; KAPAVARAPU P. K.; SHET, A. R. Evaluating Biomarkers Of Iron Deficiency Anemia In Anemia Of Inflammation. **Blood**, v. 122, p. 948–948, 2013.

DEVI, L. S.; Kalita, S.; Mukherjee, A.; Kumar, S. Carnauba wax-based composite films and coatings: recent advancement in prolonging postharvest shelf-life of fruits and vegetables. **Trends in Food Science & Technology**, v. 129, p. 296–305, 2022.

DURU, C.; BOUDEVILLE, P.; DELALONDE, M.; FARAH, N. Melt granulation with glyceryl palmitostearate to obtain taste-masked acetaminophen. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 62, p. 186–192, 2004.

ECKERT, C.; PEIN, M.; BREITKREUTZ, J. Lean production of taste improved lipidic sodium benzoate formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, p. 455–461, 2014.

ELDEM, T.; SPEISER, P.; HINCAL, A. Optimization of spray-dried and –congealed lipid micropellets and characterization of their surface morphology by scanning electron microscopy. **Pharmaceutical Research**, v. 8, p. 47-54, 1991.

FATING, H. K.; AMBADKAR, J. V.; KAJALE, A. D. Advances in taste masking of drug: a review study. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v. 12, p. 262-267, 2022.

FERNANDEZ, S. C. A. Produção e caracterização de micropartículas lipídicas obtidas por spray cooling compostas por cera de caranaúba, ácido oleico e lecitina na encapsulação de solução de glicose e glicose sólida. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Campinas, SP, 2014.

FORSTER, SP.; LEBO, DB. Continuous Melt Granulation for Taste-Masking of Ibuprofen. **Pharmaceutics**, v. 13, p. 863, 2021.

GAJEWSKA, M.; SZNITOWSKA, M.; JANICKI, S. Diazepam submicron emulsions containing soya- bean oil and intended for oral or rectal delivery. **Pharmazie**, v. 56, p. 220–222, 2001.

GAO, Y.; CUI, F.; GUAN, Y.; YANG, L.; WANG, Y.S.; ZHANG, L. Preparation of roxithromycin-polymeric microspheres by the emulsion solvent diffusion method for taste masking. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 318, p. 62–69, 2006.

GOHEL, M.; PARIKH, R.K.; NAGORI, S.A. Spray drying: A review. **Pharmaceutical Reviews**, v. 7, p. 1-23, 2009.

GUO, J.; HIRASAKI, N.; MIYATA, Y.; TANAKA, K.; TANAKA, T.; WU, X.; TAHARA, Y.; TOKO, K.; MATSUI, T. Evaluating the Reduced Hydrophobic Taste Sensor Response of Dipeptides by Theasinensin A by Using NMR and Quantum Mechanical Analyses. **PLoS One**. v. 11, p. 1-14, 2016.

GUPTA, P.; TIWARI, A.; MISHRA, M. K. Taste masking of drugs: an extended approach. **International Journal of Current Advanced Research**, v. 6, p. 2571–2578, 2017.

HIEW, TN.; SIEW, LW.; WANNAPHATCHAIYONG, S.; ELSERGANY, RN.; PICHAYAKORN, W.; BOONME, P.; HENG, PWS.; LIEW, CV. Influence of talc and hydrogenated castor oil on the dissolution behavior of metformin-loaded pellets with acrylic-based sustained release coating. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 640, p. 122984, 2023.

HU, S.; LIU, X.; ZHANG, S.; QUAN, D. An Overview of Taste-Masking Technologies: Approaches, Application, and Assessment Methods. **AAPS PharmSciTech**, v. 24, p. 1 - 15; 2023.

James, D. L.; Ghanavatian, S. Lipids. Alaa Abd-Elsayed (ed.). **Basic Anesthesia Review**, v. 326, p. 799–800, 2024.

JOSHI, S.; HAIT, S.; GARDE, P. Introduction to Lipids. **Practical Biochemistry**, p. 207–216, 2024.

KARDANI, S., HADIA, R., BAILE, S., MAHESHWARI, R. A. Novel Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceutical. **Multidisciplinary Approaches in Pharmaceutical Sciences**, v. 9, p. 71–78, 2023.

KHARB, V.; SAHARAN, V.A.; KHARB, V.; JADHAV, H.; PUROHIT, S. Formulation and evaluation of lipid based taste masked granules of ondansetron HCl. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, p. 180–188, 2014.

KHOR CM, NG WK, KANAUIA P, CHAN KP, DONG Y. Hot-melt extrusion microencapsulation of quercetin for taste-masking. **Journal of Microencapsulation**, v. 34, p. 29–37, 2017.

KOREN, G.; RIEDER, M.; AMITAI, Y. Averting the foul taste of pediatric medicines improves adherence and can be lifesaving – Pheburane® (sodium phenylbutyrate). **Patient Preference and Adherence**, v. 10, p. 2141–2144, 2016.

LI, X., GUO, Z., HAO, J.-B., LI, B., LIU, C.-B., GUO, T., LI, H.-Y., SHI, S.-L., WANG, L.-Y., ZHANG, J.-W. Synergetic taste masking of lipid coating and beta- cyclodextrin inclusion, **Yao Xue Xue Bao** v. 49, p. 392–398, 2014.

LIEW, KB.; MING, LC.; GOH, BH.; PEH, KK. Fast Melt Cocoa Butter Tablet: Effect of Waxes, Starch, and PEG 6000 on Physical Properties of the Preparation. **Molecules**, v. 27, p. 3128, 2022.

LOPES, D. G.; SALAR-BEHZADI, S.; ZIMMER, A. Designing optimal formulations for hot-melt coating. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 533, p. 357–363, 2017(a)

LOPES, DG.; KOUTSAMANIS, I.; BECKER, K.; SCHEIBELHOFER, O.; LAGGNER, P.; HAACK, D.; STEHR, M.; ZIMMER, A.; SALAR-BEHZADI, S. Microphase separation in solid lipid dosage forms as the cause of drug release instability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 517, p. 403-412, 2017(b).

MADGULKAR, A.R.; BHALEKAR, M.R.; PADALKAR, R.R. Formulation Design and Optimization of Novel Taste Masked Mouth-Dissolving Tablets of Tramadol Having Adequate Mechanical Strength. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, p. 574–581, 2009.

MANCER, D.; AGOULLAL, F.; DAOUD, K. Design and optimization of metformin solid lipid microparticles for topical application. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 126, p. e2300221, 2024.

MATSUBARA, H.; TOKIWA, Y.; MASUNAGA, A.; SAKAMOTO, H.; SHISHIDA, K.; OHSHIMA, K.; PRAUSE, A.; GRADZIELSKI, M. Surface freezing of cationic surfactant-adsorbed films at the oil-water interface: Impact on oil-in-water emulsion and pickering emulsion stability. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 334, p. 103309–103309, 2024.

MATSUI, R.; UCHIDA, S.; NAMIKI, N.; Combination effect of physical and gustatory taste masking for propiverine hydrochloride orally disintegrating tablets on palatability. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 38, p.17-22, 2015.

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.

MENNELLA, JA, REED DR, ROBERTS KM, MATHEW PS, MANSFIELD CJ. Age-related differences in bitter taste and efficacy of bitter blockers. **PloS one**, v. 9, p. e103107, 2014.

MICHALK, A.; KANIKANTI, V.; HAMANN, H.; KLEINEBUDDE, P. Controlled release of active as a consequence of the die diameter in solid lipid extrusion. **Journal of Controlled Release**, v. 132, p. 35–41, 2008.

MILANOVIC, A.; ALEKSIC, I.; IBRIC, S.; PAROJCIC, J.; CVIJIC, S. Tableting of hot-melt coated paracetamol granules: Material tableting properties and quality characteristics of the obtained tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 142, p. 105121, 2020.

MILANOVIC, J.; MANOJLOVIC, V.; LEVIC, S.; RAJIC, N.; NEDOVIC, V.; BUGARSKI, B. Microencapsulation of Flavors in Carnauba Wax. **Sensors**, v. 10, p. 901–912, 2010.

MOHAMED, H.; NAZ, T.; SONG, Y. Introduction to Lipids. **Practical Biochemistry**, p. 1–15, 2023.

MÜLLER, M. G.; LINDNER, J. A.; BRIESEN, H.; SOMMER, K.; FOERST, P. On the properties and application of beeswax, carnauba wax and palm fat mixtures for hot melt coating in fluidized beds. **Advanced Powder Technology**, v. 29, p. 781–788, 2018.

MÜNSTER, M., SCHOCH, C., SCHMIDT, C., BREITKREUTZ, J. Multiparticulate system combining taste masking and immediate release properties for the aversive compound praziquantel. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 446–454, 2017.

NETTO, A. J. Microesferas de cera de carnaúba contendo ureia na dieta de ovinos: obtenção, caracterização, consumo, digestibilidade e perfil metabólico. Dissertação

(Mestrado em Zootecnia). Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos - PB, 2018.

NGUYEN H.; LIN, C.; BELL, K.; HUANG, A.; HANNUM, M.; RAMIREZ, V.; CHRISTENSEN, C.; RAWSON, N. E.; COLQUITT, L.; DOMANICO, P.; SASIMOVICH, I.; HERRIMAN, R.; JOSEPH, P.; BRAIMAH, O.; REED, D. R. Worldwide study of the taste of bitter medicines and their modifiers. **Chemical Senses**, 2024.

NITANAI, Y.; AGATA, Y.; IWAO, Y.; ITAI, S. A novel mathematical model considering change of diffusion coefficient for predicting dissolution behavior of acetaminophen from wax matrix dosage form. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 428, p. 82–90, 2012.

OBAIDAT R, ALEIH H, MASHAQBEH H, ALTAANI B, ALSMADI MM, ALNAIEF M. Development and Evaluation of Cocoa Butter Taste Masked Ibuprofen Using Supercritical Carbon Dioxide. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, 2021.

OKURO, P.; VIAU, M.; KERMARREC, A.; CUNHA, R.; MEYNIER, A.; BERTON-CARABIN, C. Lipid Recovery from Concentrated Emulsions by Freezing–Thawing as an Alternative to Solvent-Based Extraction: A Case Study on Mayonnaise. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 124, p. 2200101, 2022.

OLIVEIRA, Rodinelli Borges de. Development and characterization of systems multiparticulados of extended release for the anti-inflammatory ketoprofen. 2010. 4 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde - Medicina) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2010.

OURIQUE, P. A.; CRUZ, R. C. D.; ZORZI, J. E. Influência da cera de carnaúba no comportamento reológico de misturas usadas na moldagem por injeção em baixa pressão. **Cerâmica**, v. 61, p. 71–76, 2015.

OUYANG, H.; ZHENG, A.Y.; HENG, P.W.S.; CHAN, L.W. Effect of lipid additives and drug on the rheological properties of molten paraffin wax, degree of surface drug coating, and drug release in spray-congealed microparticles. **Pharmaceutics**, v. 10, p. 10–12, 2018.

PACHECO, A. F. C.; CUNHA, J. S.; JUSTINO, H. F. M.; PAIVA, P. H. C.; TRIBST, A. A. L.; LEITE JÚNIOR, B.R. C. Efeito da homogeneização à alta pressão em enzimas:

inativação, ativação e estabilização. Anais do II WENDEQ – Trabalho Completo **II Web Encontro Nacional de Engenharia Química** Evento Online – 18 a 22 de julho de 2022.

PANDURANGAN, M.; HWANG, I. Systemic Mechanism of Taste, Flavour and Palatability in Brain. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 175, p. 3133–3147, 2015.

PETROVICK, G.F., KLEINEBUDDE, P., BREITKREUTZ, J. Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: influence of process parameters on tablet properties. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 122, p. 137–145, 2018.

PETROVICK, G.F.; BREITKREUTZ, J.; PEIN-HACKELBUSCH, M. Taste-masking properties of solid lipid based micropellets obtained by cold extrusion-spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 506, p. 361–370, 2016.

PURLEN SEZER OKUR; DENIZ CIFTCI; CIFTCI, O. N. Formation of hollow solid lipid microparticles from natural waxes using supercritical carbon dioxide. **Journal of the American Oil Chemists Society**, v. 101, p. 601–612, 2024.

QI, S.; DEUTSCH, D.; CRAIG, D.Q.M. An investigation into the interaction between taste masking fatty acid microspheres and alkaline buffer using thermal and spectroscopic analysis SHENG. **Journal of Pharmaceutics Sciences**, v. 95, p. 1022–1028, 2006.

QI, S.; DEUTSCH, D.; CRAIG, D.Q.M. An investigation into the mechanisms of drug release from taste-masking fatty acid microspheres. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 3842–3854, 2008.

QIN, W., HE, Y., GUO, Z., ZHANG, L., WU, L., YIN, X., SHAKYA, S., MAHARJAN, A., TANG, Y., ZHU, W., ZHANG, J. Optimization of taste-masking on ibuprofen microspheres with selected structure features. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, p. 174–182, 2019.

REDŽIĆ, D.; ELEZOVIĆ, A. Effects of Microencapsulation on the Release and Permeation of Active Substances from Topical Preparations. **IFMBE Proceedings**, v. 84, p. 521-527, 2021.

REFAAT, A.; SOKAR, M.; ISMAIL, F.; BORAEI, N. A dual strategy to improve psychotic patients' compliance using sustained release quetiapine oral disintegrating tablets. **Acta Pharmaceutica**, v. 66, p. 515–531, 2016.

ROBSON, H.; CRAIG, D.Q.M.; DEUTSCH, D. An investigation into the release of cefuroxime axetil from taste-masked stearic acid microspheres. III. The use of DSC and HSDSC as means of characterising the interaction of the microspheres with buffered media. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 201, p. 211–219, 2000.

ROSOFF, M. Pharmaceutical dosage form disperse system, v. 1, p. 245-283, 1988.

ROY, G.M. Taste masking in oral pharmaceuticals. **Pharm Tech**, v. 18, p. 84-99, 1994.

Sagar, T.; Amol, G.; Rahul, D.; Prashant, P.; Yogesh, S. Review On: Taste masking approaches and Evaluation of Taste Masking. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, p. 1895–1907, 2012.

SANJAY, L. R.; ASHOKBHAI, M. K.; GHATOLE, S.; ROY, S.; KASHINATH, K. P.; KAITY, S. Strategies for beating bitter taste of pharmaceutical formulations towards better therapeutic outcome. **RSC Pharmaceutics**, v. 2, p. 59–81, 2025.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; TAVARES DE PINA, E. M. S.; SIMÕES DE SOUSA, J. J. M. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. Avaliação das características física de pellets. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 310 – 318, 2006.

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

SHIINO, K.; IWAO, Y.; MIYAGISHIMA, A.; ITAI, S. Optimization of a novel wax matrix system using aminoalkyl methacrylate copolymer E and ethylcellulose to suppress the bitter taste of acetaminophen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 395, p. 71–77, 2010.

SILVA, E. T. V.; SOARES E SILVA, P. I.; SOUZA LIMA, A. K.; FERREIRA DO ORIENTE, S.; GOUVEIA, D. S. Secagem por liofilização: método de operação e relevância na área de alimentos. **Anais do Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências**. Campina Grande: Realize Editora, 2016. Disponível em: <<https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/18206>>. Acesso em: 20/04/2025.

SMUTZER, G.; CHERIAN, S.; PATEL, D.; LEE, B.S.; LEE, K.; SOTELO, A.R.; MITCHELL, K.D.W. A formulation for suppressing bitter taste in the human oral cavity. **Physiology & Behavior**, v. 226, p. 113129, 2020.

SOH, J. L. P.; LIEW, C. V.; HENG, P. W. S. Impact of excipient variability on drug product processing and performance. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, p. 5890–5899, 2015.

SOHI, H.; SULTANA, Y.; KHAR, R. K. Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, p. 429–448, 2004.

STOCKER, E.; BECKER, K.; HATE, S.; HOHL, R.; SCHIEMENZ, W.; SACHER, S.; ZIMMER, A.; SALAR-BEHZADI, S. Application of ICH Q9 quality risk management tools for advanced development of hot melt coated multiparticulate systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, p. 278–290, 2017.

SUTHAR, A.; PATEL, M. Ion exchange resin as an imposing method for taste masking: a review. **Pharma Science Monitor**, v. 1, p. 6-12, 2010.

TANG, W.; TANG, W.S.; CLAIRE, W.; DIAKO, C.; ROSS, C.F.; LI, S.; TANG, W.; TANG, W.S.; CHEN, W.C.; ROSS, C.F.; LI, S. Development of a rapidly dissolvable oral pediatric formulation for mefloquine using liposomes development of a rapidly dissolvable oral pediatric formulation for mefloquine using liposomes. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, p. 1969–1979, 2017.

TARKASE, KN.; GARJE, SP.; BONDRE, AB. Formulação e avaliação de pellets de liberação controlada de succinato de metoprolol pelo método de extrusão-esferonização. **International Journal of Drug Research and Technology**, v. 6, p. 8, 2016.

TARUNO, A.; NOMURA, K.; KUSAKIZAKO, T.; MA, Z.; NUREKI, O.; FOSKETT, JK. Taste transduction and channel synapses in taste buds. **Pflugers Arch**, v. 473, p. 3–13, 2020.

THI, T. H. H.; LEMDANI, M.; FLAMENT, M. Use of calcium caseinate in association with lecithin for masking the bitterness of acetaminophen — comparative study with sodium caseinate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, p. 382–389, 2013.

THI, T.H.H.; MOREL, S.; AYOUNI, F.; FLAMENT, M. Development and evaluation of taste-masked drug for paediatric medicines – application to acetaminophen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 434, p. 235–242, 2012.

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.

VAASSEN, J.; BARTSCHER, K.; BREITKREUTZ, J. Taste masked lipid pellets with enhanced release of hydrophobic active ingredient. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 429, p. 99–103, 2012.

WITZLEB, R., KANIKANTI, V., HAMANN, H., KLEINEBUDDE, P. Solid lipid extrusion with small die diameters – Electrostatic charging, taste masking and continuous production. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, p. 170–177, 2011.

WOLSKA, E.; BRACH, M. Distribution of Drug Substances in Solid Lipid Microparticles (SLM)—Methods of Analysis and Interpretation. **Pharmaceutics**, v. 14, p. 335, 2022.

WOLSKA, E.; BRACH, M. Distribution of Drug Substances in Solid Lipid Microparticles (SLM)-Methods of Analysis and Interpretation. **Pharmaceutics**, v. 14, p. 1-18, 2022.

YAJIMA, T.; ITAI, S.; TAKEUCHI, H.; KAWASHIMA, Y. Optimum heat treatment conditions for masking the bitterness of the clarithromycin wax matrix. **Chem Pharm Bull**, v. 51, p. 1223–1226, 2003.

YAJIMA, T.; UMEKI, N.; ITAI, S. Optimum spray congealing conditions for masking the bitter taste of clarithromycin in wax matrix. **Chem Pharm Bull**, v. 47, p. 220–225, 1999.

ZHANG, Y.; SHEN, L.; WANG, T.; LI, H.; HUANG, R.; ZHANG, Z.; WANG, Y. Taste masking of water - soluble drug by solid lipid microspheres: a child - friendly system established by reversed lipid - based nanoparticle technique. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 72, p. 776–786, 2020.