

## **DICAS FARMACOTÉCNICAS**

### **VIA SUBLINGUAL**

A região bucal é um alvo atrativo para administração de fármacos, podendo ocorrer tanto pela via sublingual, quanto pela via bucal. Administração de pastilhas duras, macias e gomosas e tabletes orodispersíveis apresentam tanto absorção sublingual como absorção através do trato gastrointestinal. Proteção contra o pH estomacal, possibilidade de absorção de proteínas, peptídeos e hormônios, proteção contra enzimas digestivas, ação mais rápida que a via oral, são vantagens que essas formas farmacêuticas podem apresentar.

Fatores como pequena área de superfície, variabilidade na absorção, condição saudável da mucosa e fluxo salivar são fatores decisivos na escolha dessas formas farmacêuticas. Tabletes orodispersíveis devem ser colocados sobre a língua, e sua desintegração e dissolução devem ser rápidas. Por isso os ativos, excipientes e adjuvantes farmacotécnicos devem ter preferencialmente características mais solúveis. São formas farmacêuticas ideais para pacientes com dificuldade de deglutição, possuindo pouca irritabilidade e proporcionando maior adesão do paciente.

Os ativos candidatos não devem ser amargos, irritantes ou nauseantes; devem ser estáveis no pH da boca; com peso molecular entre 100 e 500; anfifílico; absorvidos por difusão passiva; pouco absorvidos no trato gastrointestinal; e bem absorvido na boca.

As pastilhas duras e macias são tradicionalmente usadas para administração de drogas de efeito local, como os anestésicos tópicos e emolientes, usados no tratamento do alívio da garganta irritada pela tosse e agentes antibacterianos para o tratamento de afecções orofaríngeas. Já as pastilhas gomosas com excipientes edulcorados e flavorizados são empregados como excipiente para administração sistêmica de fármacos, pois dissolvem-se lentamente na boca, liberando o fármaco uma parte por absorção sublingual e o restante dissolvido na saliva é ingerido e, portanto, absorvido no trato gastrointestinal.

Os comprimidos e as gotas sublinguais têm foco no desenvolvimento para vias de administração de urgência ou alternativas para a melhora da biodisponibilidade de alguns fármacos. Sua administração se dá sob a língua, ou seja, debaixo da língua, onde o princípio ativo é absorvido diretamente através da mucosa oral.

#### **Tabletes/comprimidos orodispersíveis**

Formas de dosagem unitária monolíticas que se desintegram ou dissolvem rapidamente quando colocados sobre a língua. Podem ser usados sem ingestão de água e visam substituir as formas líquidas.

ORO-TAB®, base pronta produzida pela empresa Leviale, é composta pelos seguintes excipientes: ácido cítrico, bicarbonato de sódio, manitol, sorbitol, polivinilpirrolidona, sucralose, polietilenoglicol 4000, sucralose, acessulfame potássico e flavorizante cítrico. O Rapid Dissolve Tablet Powder®, base pronta produzida pela empresa Fagron, é composta por sorbitol,

sucralose, polietileoglicol 3350, ácido cítrico, xilitol, ácido tartárico, sílica gel e bicarbonato de sódio.

#### Calibração dos moldes:

1. Colocar o pó no molde e espalhar uniformemente nas cavidades;
2. Comprimir levemente o pó;
3. Colocar mais pó e repetir o processo;
4. Repetir o processo até que não caiba mais pó;
5. Levar à estufa previamente aquecida a 100°C;
6. O tempo dependerá do tamanho e do tipo do molde. Não há necessidade de colocar que 15 minutos para o maior comprimido;
7. Retirar da estufa e aguardar cerca de 2 minutos (molde Ideal) e cerca de 5 minutos (moldes de silicone ou alumínio) para desenformar;
8. Pesar os comprimidos e determinar o peso médio.

#### Calibração dos moldes:

1. Calcular a quantidade total de fármacos (PF) por dose. Calcular a quantidade de base a ser utilizada, a partir do peso médio dos comprimidos sem fármaco  $PB = PM - PF$ , respeitar o limite de 20% de fármacos;
2. Misturar os pós exaustivamente, sem trituração;
3. Colocar o pó no molde e espalhar uniformemente nas cavidades;
4. Comprimir levemente o pó;
5. Repetir o processo até que a superfície esteja nivelada;
6. Levar à estufa previamente aquecida a 100°C;
7. O tempo dependerá do tamanho e do tipo do molde. Não há necessidade de se colocar mais que 15 minutos para o maior comprimido;
8. Retirar da estufa e aguardar cerca de 2 minutos (molde Ideal) e cerca de 5 minutos (moldes de silicone ou alumínio) para desenformar.

#### Cuidados:

1. Nem todos os fármacos podem ser feitos usando essa tecnologia.
2. Evitar o calor excessivo por longos tempos.
3. Cuidado com fármacos termossensíveis.
4. Adicionar mais aroma às bases já aromatizadas, pois parte do aroma se perderá no aquecimento.
5. Acondicionar em potes herméticos e à prova de umidade.

#### Base para mini tablet (100g):

Ingredientes	Quantidade
Manitol	33g
Lactose	33g
Aroma em pó	2g
PEG 4000	Qsp 100g

\* Formulação Prof. Luis Antonio Paludetti.

### Base para comprimido por fusão (100g):

Ingredientes	Quantidade
PEG 1500	44g
PEG 4000	30g
Celulose microcristalina	10g
Ácido cítrico	5g
Bicarbonato de sódio	7g
Dióxido de silício coloidal	1,5g
Aromatizante	2,0g
Adoçante	0,5g

\* Formulação Prof. Luis Antonio Paludetti.

**Modo de preparo:** fundir os adjuvantes em béquer e adicionar os fármacos sob agitação vigorosa. Moldar usando seringas.

### Base efervescente para Rapid-dissolve tablet (100g)

Ingredientes	Quantidade
Ácido cítrico anidro	2%
Bicarbonato de sódio	2%-2,5%
Manitol	9%
PEG 4000	12,54%
Sacarose ou dextrose anidra	qsp 100%

### Modo de preparo:

1. Triturar, tamisar (40-50 mesh) e misturar geometricamente os ingredientes.
2. Acondicionar em frasco de vidro âmbar ou em saco de alumínio revestido. Conservar protegido da umidade e do calor.

## Fórmula padrão do Rapid-dissolve tablet

Ingredientes	Quantidade
Ingrediente ativo	X (mg)
Flavorizante pó	0,01g-0,02g
Dióxido de silício coloidal	0,025g
PEG 4000 ou PEG 3350	0,06g
Edulcorante não calórico*	q.s
Base efervescente para RDT qsp	1 tablete.

\*ex.: sacarina, sucralose, esteviosídeo, acessulfame de K e outros edulcorantes compatíveis com temperatura até 110°C (sugestão estevosiídeo 0,003g+ acessulfamo de potássio 0,004g/por tablete).

### Modo de preparo

1. Determinar o número de RDTs (tabletes) que serão manipulados. Preparar uma quantidade quantidade excedente (10%) ao solicitado na formulação para compensar eventuais perdas.
2. Determinar o peso médio dos RDTs (tabletes) preparados somente com a base inerte (branco).
3. Subtrair as quantidades dos ingredientes ativos do peso médio do RDT (tablete) inerte. A eventual adição de outros ingredientes inativos, como flavorizantes em pó (0,3-0,5%), agente edulcorante (ex: sucralose, sacarina, esteviosídeo) e outros adjuvantes, também deve ser deduzida da quantidade do RDT (tablete) inerte. O Aerosil pode ser empregado na quantidade aproximada de 0,025g por RDT (tablete) para reduzir o sabor de fármacos amargos. Ao empregar a sílica gel é requerido também o uso de PEG 4000 ou 3350.
4. Triturar, tamisar (tamis malha 50) e misturar geometricamente os ingredientes ativos e adjuvantes com a base RDT.
5. Distribuir o pó na placa base de modo a preencher as cavidades com a mistura de pós. Socar pelo menos três vezes com placa com os socadores.
6. Colocar a forma preenchida em uma estufa pré-aquecida a 110°C durante 30 minutos (somente placa base). O tempo de permanência na estufa deve ser exato (marcar o tempo com um timer).
7. Utilizando uma luva protetora, remover o molde da estufa.
8. Deixar o molde esfriar em temperatura ambiente durante 15 minutos, não mais que isso. Se o molde esfriar por um período de tempo superior, a remoção do RDTs fica dificultada.
9. Remover os RDTs do molde pela inversão dele sobre a placa de recuperação (superfície lisa da placa com os socadores), batendo levemente com o cabo da espátula contra a placa para liberar os RDTs.
10. Deixar os RDTs esfriarem por um período adicional de 15 a 30 minutos.
11. Embalar individualmente em papel alumínio e depois acondicionar em sachês.

### Pastilhas

Forma farmacêutica sólida que contém um ou mais princípios ativos, usualmente em uma base adocicada e com sabor agradável. É utilizada para dissolução ou desintegração lenta na boca. Podem ser subdivididas em pastilhas gomosas, duras ou macias. As pastilhas destinam-se à dissolução lenta na cavidade bucal, aumentando o tempo de contato do fármaco com a mucosa.

Pastilhas gomosas são de consistência macia, gelatinosa e mastigáveis. São preparadas com gelatina ou outro agente gelificante. São obtidas por moldagem. São ideais para fármacos

hidrossolúveis e ácidos. São compostas de gelatina, goma gelana, goma carragena, pectina e misturas de gelificantes; polióis como glicerol, sorbitol, xilitol e maltitol, adoçantes de alta potência, como sucralose, aspartame, sacarina e ciclamato e aromatizantes, conservantes como parabenos, benzoatos, EDTA, ácido cítrico e água.

#### Base gelatinosa para gomas medicinais (100g)

Fase 1	Fase 2
Glicerina 68g	Bentonita ou Aerosil 2g
Gelatina 17,5g	Goma 2g
Água 7,0g	Sucralose 0,10g
Nipagim 0,2g	Ácido cítrico 2,4g
	Corante 0,001g
	Aromas 0,80g

\*Formulação Prof. Luis Antonio Paludetti.

#### Modo de preparo:

1. Aqueça o banho-maria até ferver.
2. Em um béquer, misture a água, os polióis e o metilparabeno, agite.
3. Aqueça por cinco minutos.
4. Durante um período de três minutos, adicione a gelatina muito vagarosamente e sob até que ela esteja totalmente dispersa e sem grumos.
5. Reduza a temperatura do banho para 65°C.
6. Continue a aquecer por mais 45 minutos.
7. Remova do aquecimento.
8. Coloque em moldes com peso conhecido e resfrie.
9. Mantenha refrigerado até o uso.

#### Base para gomas nutricionais (100g)

Ingredientes	Quantidade
Gelatina	9g a 20g
Xilitol pó	10g a 20g
Solução de maltitol	50g
Aromatizante	0,8g
Supressores de amargor	0,2g
Ácido cítrico	0,2g
Corante	qs
Água purificada qsp	qsp 100g

\* Formulação Prof. Luis Antonio Paludetti.

## Base para gomas sem gelatina (100g)

Ingredientes	Quantidade
Goma gelana (Kelcogel Low Acyl)	2g a 10g
Pectina cítrica ou alginato de cálcio	2g
Xilitol pó	10g a 20g
Solução de maltitol	35g
Aromatizante	0,8g
Supressores de amargor	0,2g
Ácido cítrico	
Citrato de sódio	0,1g a 0,3g
Corante	qs
Água purificada qsp	100g

\*Formulação Prof. Luis Antonio Paludetti.

### Modo de preparo:

1. Prepara-se a goma da mesma forma que um xarope.
2. Calibrar o volume do molde com água purificada.
3. Colocar o molde sobre a balança e encher as cavidades com água destilada (até o menisco).
4. Anotar o peso obtido e dividir pelo número de cavidades.
5. Obtém-se o valor, em mL de cada cavidade.
6. Multiplique o valor em mL pelo número de doses.
7. Calibrar um béquer, de acordo com valor obtido na etapa 3.
8. Em um béquer, disperse o ativo finamente dividido com o principal poliol da formulação (glicerina ou maltitol, sorbitol, etc.).
9. Leve ao banho maria e passe para a próxima etapa imediatamente.
10. Em outro béquer, fundir uma quantidade suficiente de base.
11. Adicione aos poucos a base fundida ao conteúdo da etapa 5, até atingir a marca da calibração
12. Misturar bem e proceder à moldagem.

### Modo de preparo:

1. Limpar e secar perfeitamente os moldes.
2. Preparar q.s. para encher as cavidades.
3. Verter a mistura no molde (o molde deve estar na temperatura ambiente).
4. Resfriar.
5. Remover as pastilhas e pesar.
8. Dividir o peso total pelo número de pastilhas preparadas para obter o peso médio de cada
7. Comparar com o peso esperado

Pastilhas macias são aquelas de consistência macia, porém rígida, podendo ou não ser mastigáveis.

Podem ser preparadas com polietilenoglicóis, sorbitol, manteiga de cacau, bases graxas e qualquer outro agente de consistência.

## Formulação da base para pastilhas macias (100g)

Ingredientes	Quantidade
Dióxido desilício coloidal (Aerosil® 200)	1g
Goma arábica**	2g
Sucralose	0,5 a 1g
Taste plus®	0,3g
Aromatizante	0,4g
Polietilenoglicol 1500***	Qsp 100g

\* Formulação Prof. Luis Antonio Paludetti.

\* Opcional. Utilizar caso haja necessidade o fármaco não seja totalmente solúvel.

\*\* Em localidades mais quentes, é possível substituir cerca de 15% do PEG 1500 por PEG 4000, para elevar o ponto de fusão.

### Modo de preparo:

1. Triturar os pós até que passem por um tamis 60 ou mais fino. Misturar os pós até que fique homogêneo.
2. Aquecer o PEG 1500 em 55°C. O intervalo de fusão do PEG 1500 é entre 43°C e 46°C.
3. Adicione a mistura de pós à base fundida e misture completamente.
4. Resfrie para 50°C, acrescente o aromatizante e misture bem.
5. Opcionalmente pode-se adicionar cerca de 0,1mL de óleo essencial de menta.
6. Calibrar os moldes a serem utilizados.
7. Efetuar os cálculos, considerando o fator de deslocamento quando aplicável.
8. Pesar ou medir a base e as matérias-primas.
9. Em um béquer, fundir a base na temperatura recomendada.
10. Transferir cerca de 50% da base para um béquer calibrado, mantendo o aquecimento.
11. Recomenda-se a fusão em banho maria ou manta aquecedora, termostatizados.
12. Adicione os adjuvantes necessários (aromatizantes, adoçantes, agentes suspensores, corretores de pH e corantes) misturando bem até completa homogeneização.
13. Adicione o fármaco e misture bem.
14. Complete o volume com a base fundida até a marca da calibração.
15. Verter o líquido nas cavidades (com auxílio de uma seringa).
16. Aguardar solidificar. Realizar o acabamento, utilizando uma espátula aquecida.
17. Fechar o molde e rotular.
18. Oriente o paciente, explicando que para utilizar o medicamento basta "torcer" a embalagem e retirar uma pastilha, que deverá ser colocada na boca e dissolvida lentamente.

## Formulação da base para pastilhas duras (100g)

Ingredientes	Quantidade
Polietilenoglicol 1500	89,9%
Polietilenoglicol 4000	9,9%
Sucralose	0,1%
Aromatizante	0,1-0,2%
Corante	qs

\*Formulação Prof. Luis Antonio Paludetti.

Modo de preparo: aqueça o polietilenoglicol 4000 até a fusão. Adicione o PEG 1500 até fundir a aproximadamente 70°C. Resfrie a menos de 55°C, acrescente o adoçante, aromatizante e o fármaco e misture bem. Verter nos moldes para pastilhas, resfrie, acondicione e rotule.



## Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias.
- Brasil. Decreto 5.053 de 22 de abril de 2004. Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências.
- Brasil. Decreto nº 8.840 de 24 de agosto de 2016. Altera o Anexo ao Decreto nº 5.053, de abril de 2004, que aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 11 de 8 de junho de 2005. Dispõe sobre as Boas Práticas e Manipulação de Produtos Veterinários.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 35 de 11 de setembro de 2017. Estabelece os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas ao controle especial, quando destinadas ao uso veterinário e dos produtos de uso veterinário que as contenham.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 41 de 4 de dezembro de 2014. Altera a Instrução Normativa nº 11 de 8 de junho de 2005, que dispõe sobre as Boas Práticas e Manipulação de Produtos Veterinários.
- Gabardo, C. M.; Piazero, R. D'A. F. e Cavalcante, L. Manual da Farmácia Magistral Veterinária, 1ª edição. Cambé: Segura Artes Gráficas, 2019.
- Thompson, J. E.; Davidow, L. W. A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos, 3ª edição. Porto Alegre: Artemed, 2013.
- Paludetti, L. A. Material de curso: Formas Farmacêuticas de Liberação Bucal. RxSuporte. Acesse em: <https://www.rxsuporte.com.br/>.
- Loyd, V. A. Jr. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding, 5ª ed. Washington: APha, 2016.
- Brasil. Presidência da República. Lei Federal nº 5.081, de 24 de agosto de 1966. Regula o Exercício da Odontologia.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária da Vigilância em Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isolada ou em associação.
- Brasil. Conselho Federal de Odontologia. Resolução nº 198, de 29 de janeiro de 2019. Reconhece a Harmonização Orofacial, como especialidade odontológica, e dá outras providências.
- Brasil. Conselho Federal de Odontologia. Resolução nº 199, de 29 de janeiro de 2019. Proíbe a realização de terapias denominadas de modulação e/ou reposição e/ou suplementação e/ou fisiologia hormonal por cirurgiões-dentistas fora de sua área de atuação, e dá outras providências.
- Brasil. Conselho Federal de Odontologia. Resolução nº 22, de 27 de dezembro de 2001. Que dispõe normas sobre anúncio e exercícios das especialidades odontológicas e sobre cursos de especialização.
- Brasil. Conselho Regional de Odontologia de São Paulo. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Manual de orientação: prescrição e dispensação de medicamentos utilizados em odontologia. São Paulo: CRF-SP, 2017.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição Rev.02. Brasília: Anvisa, 2012.
- Appel, G. e Reus, M. Formulações Aplicadas à Odontologia, 2ª edição. São Paulo: RCN Editora, 2002.

- Souza, G.B. Formulário Farmacêutico Magistral, 1ª edição. São Paulo: Editora Medfarma, 2016.
- Gadanha N.A., Rossini C.R., Fernandes J.P.S. e Ferrani, M. Stability of carbamide peroxide in gel formulation as prepared in Brazilian compounding pharmacies. Rev Bras Farm 2013;94(2): 115-119.
- Brasil. Presidência da República. Lei Federal nº 8.234, de 17 de setembro de 1991. Regulamenta a profissão de nutricionista e determina outras providências.
- Brasil. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução nº 599, de 25 de fevereiro de 2018. Aprova o código de ética e de conduta do nutricionista e dá outras providências.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 269, de 22 de setembro de 2005. Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteínas, vitaminas e minerais.
- Brasil. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução nº 525, de 25 de junho de 2013. Regulamente a prática da fitoterapia pelo nutricionista, atribuindo-lhe competência para, nas modalidades que especifica, prescrever plantas medicinais e chás medicinais, medicamentos fitoterápicos, produtos tradicionais fitoterápicos e preparações magistrais de fitoterápicos como complemento da prescrição dietética e dá outras providências (nova redação dada pela Resolução CFN nº 556/15).
- Brasil. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução nº 556, de 11 de abril de 2015. Altera as Resoluções nº 416, de 2008, e nº 525, de 2013, e acrescenta disposições à regulamentação da prática da fitoterapia o nutricionista como complemento da prescrição dietética.
- Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Guia Prático de Prescritores Habilitados e Prescrições. São Paulo: Anfarmag, 2017.
- Ribeiro, C. Cosmetologia aplicada a dermoestética, 2ª edição. São Paulo: Pharmbooks, 2010.
- Souza, V.M e Júnior, D.A. Ativos Dermatológicos – Dermocosméticos e Nutracêuticos – 9 Volumes. São Paulo: Daniel Antunes Junior, 2016.
- Corrêa., M.A. Cosmetologia, ciência e técnica. São Paulo: Livraria e Editora Medfarma, 2012.
- Cherepanov, V. e Dayan, N. Desafios Criativos : Formulações Naturais. Cosmetics & Toiletries, Vol. 29, nº 5, p. 38-44, Set/Out, 2017.
- Flor, J.; Mazin, M.R. e Ferreira, L.A. Cosméticos Naturais, Orgânicos e Veganos. Cosmetics & Toiletries, Vol. 31, nº 3, p. 30-36, Mai/Jun, 2019.
- Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Manual de Estabilidade – pH de ativos de uso tópico, 1ª ed. São Paulo: Anfarmag, 2011.
- Barros. C. Entenda a diferença entre um creme aniônico e um não iônico. Acesso disponível em: [cleberbarros.com.br](http://cleberbarros.com.br).
- Villanova, J.C.O e Sá, V.R. Excipientes: Guia Prático para Padronização, formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas. São Paulo: Pharmabooks, 2009.
- Batistuzzo, J. A. O; Itaya, M. e Eto, Y. Formulário Médico Farmacêutico, 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015.
- Ferreira, A. O.; Brandão, M. A. F. e Polonini, H. C. Guia Prático da Farmácia Magistral, 5ª edição, Volume 2. Juiz de Fora: Editar, 2018.
- Aulton, M.E. Delineamento de Formas Farmacêuticas, 2ª edição. São Paulo: Artmed Editora, 2005.
- Brasil. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos, 1ª edição. Brasília: ANVISA, 2011.