

**UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM MEDICINA**  
**REGENERATIVA E QUÍMICA MEDICINAL**

**FABIO TAMANINI**

**DESENVOLVIMENTO DE FILME ORODISPERSÍVEL COMO FORMA**  
**FARMACÊUTICA PARA INCORPORAÇÃO DE FÁRMACO**

Araraquara, SP

2020

**FABIO TAMANINI**

**DESENVOLVIMENTO DE FILME ORODISPERSÍVEL COMO FORMA  
FARMACÊUTICA PARA INCORPORAÇÃO DE FÁRMACO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara – UNIARA – como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Trovatti

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Creusa Sayuri Tahara Amaral

Araraquara, SP

2020

## FICHA CATALOGRÁFICA

T61d Tamanini, Fábio

Desenvolvimento de filme orodispersível como forma farmacêutica para incorporação de fármaco/Fábio Tamanini. – Araraquara: Universidade de Araraquara, 2020.

52f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal- Universidade de Araraquara-UNIARA

Orientador: Profa. Dra. Eliane Trovatti

Coorientadora: Creusa Sayuri Tahara Amaral

1. Forma farmacêutica. 2. Filme orodispersível. 3. Incorporação de Fármaco. I. Título.

CDU 62-1

## **FABIO TAMANINI**

Dissertação apresentada a Universidade de Araraquara - UNIARA, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Araraquara, 13 de agosto de 2020.

## **BANCA EXAMINADORA**



Profª Drª ELIANE TROVATTI (Orientadora)  
Universidade de Araraquara - UNIARA



Profª Drª JULIANA CRISTINA BASSAN  
Universidade Paulista de Araraquara - UNIP



Prof. Dr. LÍSIAS PEREIRA NOVO  
Universidade Federal do Oeste da Bahia/UFOB

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho ao meu pai, João Batista Tamanini por acreditar nos meus sonhos e minha mãe, Maria de Fátima Tamanini, que hoje mesmo de longe cuida de mim.*

## **AGRADECIMENTOS**

A forma que conduzimos um trabalho que nós mesmo nos propusemos, nos leva a desfechos capazes de realizar cada um dos nossos sonhos. Aproveitar o processo, observar e valorizar quem sempre luta para nos defender é parte fundamental do processo evolutivo. Fazer o melhor é de nossa responsabilidade. Honrar a confiança de quem sempre esteve do nosso lado e torceu para este dia chegar, torna-se a parte mais gratificante na vivência do processo de aprendizado. A experiência é válida quando reconhecemos quem nos apoiou, julgou e concedeu a graça do aconselhamento.

Agradeço à toda minha família por compreender minha ausência, meus pais e meus irmãos por sempre estarem por perto e me darem conforto.

Agradeço à minha fiel aluna de co-orientação da iniciação científica do curso de medicina, Beatriz Sakakibara de Moraes pela disciplina nos experimentos do laboratório, obrigado professora Dra. Creusa Sayuri Tahara Amaral por me tornar um empresário mais crítico e mais sábio, ao professor Dr. André Capaldo Amaral pela confiança que depositou nos meus projetos e principalmente por ter me apresentado a mulher que hoje me inspira, e que me fez mudar a forma que enxergo a ciência, obrigado professora Dra. Eliane Trovatti por lutar pela minha causa e me tornar um profissional mais maduro, com tanta vivência muda-se não apenas uma carreira, muda-se também uma vida inteira.

*Fabio Tamanini*

## EPÍGRAFE

"Viver é como andar de bicicleta: é preciso estar em constante movimento para manter o equilíbrio."

(Albert Einstein)

## RESUMO

As formas farmacêuticas são caracterizadas como estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos. A forma de apresentação do medicamento é um dos fatores que interferem no sucesso da terapia medicamentosa, uma vez que influencia na adesão ao tratamento clínico. Para tanto os sistemas orodispersíveis, surgem como alternativa para superar as dificuldades de administração associadas às formas farmacêuticas tradicionais. O filme orodispersível é produzido pela combinação de uma matriz, normalmente um polímero, um fármaco e os componentes para ajustarem o sistema. O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação para filmes orodispersíveis utilizando-se o diclofenaco sódico como fármaco modelo incorporado, o glicerol como plastificante e amido de milho como polímero, para, desta forma, produzir um filme simples que possibilite a incorporação de outros fármacos. Para a produção realizou-se o processo de pesagem dos componentes seguido por mistura e aquecimento em forno de micro-ondas e o preparo do filme por *casting*. Após este processo, dimensionou-se o material para ensaios mecânicos, ensaio de ângulo de contato com a água, absorção de água, conteúdo de umidade, ensaios de liberação do fármaco, caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier e para ensaio de desintegração em solução fisiológica. A incorporação do fármaco foi realizada com sucesso, respondendo a principal pergunta deste trabalho, e sua liberação foi comprovada por FTIR. Os ensaios de determinação de umidade, absorção, desintegração e ângulo de contato com a água demonstraram a hidrofiliabilidade do material, o que o torna o filme orodispersível favorável para a degradação na mucosa oral. Os ensaios de propriedade mecânica classificaram o material contendo excelente resistência para o uso proposto.

**Palavras-chave:** forma farmacêutica, filme orodispersível, incorporação de fármaco.



## ABSTRACT

The pharmaceutical forms are characterized as the final stage of the presentation of the active pharmaceutical ingredients. The pharmaceutical form is one of the factors that influence the success of the drug therapy, once it influences the adherence to the clinical treatment. For this purpose, orodispersible systems emerged as an alternative to overcome the difficulties in drug administration associated with the traditional pharmaceutical forms. The orodispersible film is produced by combining a matrix, normally a polymer, the drug and the components to improve the properties of the system. The objective of this work is to develop an assembly for orodispersible films using sodium diclofenac as an embedded model, or glycerol as a plasticizer and corn starch as a polymer, in order to produce a simple film that allows the incorporation of other drugs. For film preparation, the components were weighed, mixed and treated with microwave heating, followed by casting. After this process, the films were cut for mechanical tests, water contact test, water absorption, moisture content, drug release tests, Infrared Spectroscopy characterization by Fourier transform and for disintegration test in physiological solution. The incorporation of the drug occurred successfully, answering the main question of this work, and its release was proven by the FTIR. The tests for determining the water absorption, water content, disintegration and the contact angle with water confirmed the hydrophilic feature of the material, and indicated adequate properties for use as an orodispersible film, capable to degrade in the oral mucosa. The mechanical tests showed the excellent resistance of the films for the proposed use.

**Keywords:** pharmaceutical form, orodispersible film, drug incorporation.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS</b> .....	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>21</b>
4.1	Formulação do filme orodispersível .....	21
4.1.1	Preparo do Filme Orodispersível controle .....	21
4.1.2	Preparo do Filme Orodispersível contendo diclofenaco.....	21
4.1.3	Secagem e dimensionamento das amostras .....	22
4.2	Morfologia macrométrica .....	22
4.2.1	Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	23
4.3	Ensaio de liberação .....	24
4.3.1	Preparo do tampão fosfato salino (PBS - Phosphate-buffered saline).....	24
4.3.2	Curva de Calibração.....	24
4.3.3	Ensaio de liberação do diclofenaco sódico a partir da matriz .....	25
4.4	Absorção de água .....	26
4.5	Determinação de umidade .....	26
4.6	Ensaio de desintegração do filme orodispersível em solução fisiológica.....	27
4.7	Propriedades mecânicas do filme orodispersível.....	27
4.8	Determinação do ângulo de contato com a água.....	28
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
5.1	Preparo do Filme Orodispersível e características macroscópicas .....	30
5.2	FTIR .....	31
5.3	Ensaio de liberação .....	32
5.4	Determinação de umidade .....	33
5.5	Absorção de água .....	34
5.6	Desintegração em solução fisiológica .....	36
5.7	Propriedade mecânica .....	37
5.8	Determinação do ângulo de contato com a água.....	39
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>42</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A via de administração de fármacos pode ser entendida como a porta de entrada dos medicamentos em nosso organismo (ADAMS, 2003; MONTANHA; AZEVEDO, 2013; SILVA, 2010). As principais vias de administração de fármacos incluem a parenteral, enteral e tópica, sendo que na via parenteral introduz-se o fármaco diretamente por meio de injeções (subcutânea, intramuscular e intravenosa), a enteral divide-se em oral, sublingual e retal (MONTANHA; AZEVEDO, 2013), por sua vez a via tópica remete-se à aplicação de substâncias ativas diretamente na pele, ou em áreas de superfície de feridas, com efeito local, tais como, pomadas, cremes, *sprays* e loções (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A via parenteral é utilizada para fármacos que são pouco absorvidos no trato gastrointestinal (TGI), para os que são instáveis no TGI, ou para os que precisam de um rápido início de ação (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A administração de fármacos por via oral tem sido utilizada em grande escala pela conveniência, segurança, facilidade de armazenamento e transporte dos medicamentos (SILVA, 2010; WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016). Embora toda esta flexibilidade e baixa onerosidade seja perceptível, os medicamentos são suscetíveis à degradação enzimática e a variação de pH ao longo do processo digestório, tendo como consequência, queda na biodisponibilidade dos fármacos (MUJORIYA et al., 2011).

A via sublingual propicia uma rápida absorção, devido à vasta vascularização e a estreita espessura da mucosa, permitindo a absorção direta na corrente sanguínea (MONTANHA; AZEVEDO, 2013).

Tanto a derme (via tópica), como a mucosa oral podem ser utilizadas como estruturas de absorção de fármacos, no entanto a mucosa oral é uma estrutura otimizada para absorção de moléculas, e ao compará-la com a permeabilidade dérmica (tópica), sua capacidade chega ser até 1000 % mais afetiva (DIXIT; PUTHLI, 2009).

A via retal é a administração de medicamentos através do reto, para que sejam absorvidas pelo plexo hemorroidal (MAGALHÃES; BOELTER; SILVA, 1985). Certas drogas, que provocam irritação gastrointestinal ou sofrem elevado metabolismo hepático de primeira passagem, podem ser favoravelmente administradas por via retal (SILVA, 2010).

Contextualizado pela Agência Nacional de Vigilância sanitária, por meio da Farmacopeia Brasileira, volume 1 (Brasil, 2010), as formas farmacêuticas são caracterizadas como estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações executadas com a adição ou não de componentes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração, podendo ser apresentadas em forma de cápsulas, comprimidos, xaropes, emulsão em gotas, elixires, entre outros.

A adesão ao tratamento clínico por conta da forma de apresentação do medicamento é um dos fatores que interferem no sucesso da terapia medicamentosa. Existe uma necessidade crescente de formulações centradas no paciente, adaptadas às populações com as mais variadas necessidades. O *design* do medicamento deve garantir segurança e eficácia, bem como aceitabilidade e usabilidade pelo paciente (ORLU et al., 2017).

A viabilidade do desenvolvimento do *design* do medicamento está associada à formulação do excipiente, sendo esta uma substância inerte a qual incorpora-se os medicamentos, bem como a apresentação do veículo, sendo este o meio líquido no qual o princípio ativo está disperso. Por sua vez, o princípio ativo refere-se à substância existente na composição de um medicamento que é responsável pelo seu efeito terapêutico (PRISTA et al., 2002).

Os excipientes são compostos por matrizes utilizadas como transportadores de medicamentos em formulações farmacêuticas, que devem ser inertes e inativos dentro da formulação. Apesar da inatividade, podem compreender funções secundárias como estabilizantes, conservantes, tampões, diluentes, ligantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes, como também agentes aromatizantes (CARVALHO; TROVATTI, 2016).

Já a forma de apresentação de um medicamento recebe a terminologia de forma farmacêutica (FERREIRA, 2002).

As formas farmacêuticas existem em variadas concepções, já que a partir de um fármaco pulverizado pode obter-se um extrato que poderia dar origem à uma tintura. A tintura pode ser de utilidade para preparar um xarope e o extrato pode ser usado como material para preparação das demais formas farmacêuticas (cápsula, elixir, emulsão em gotas, pílulas, comprimidos, pomadas, supositórios, pastilhas, etc.) (PRISTA et al., 2002).

Mesmo com a extensa variedade de formas farmacêuticas, os requisitos de pacientes com tendência a rejeitar a terapia, por serem incapazes de administrar o medicamento nas formas citadas anteriormente, faz-se necessário a busca de alternativas de excipientes que possam facilitar a aceitação e conseqüentemente a administração de fármacos em pacientes pediátricos, adultos e idosos, com ou sem dificuldade de deglutição (SCARPA et al., 2017).

Para tanto os sistemas orodispersíveis, surgem como alternativa para superar as dificuldades de administração associadas às formas farmacêuticas sólidas como comprimidos e cápsulas, sendo esta necessidade o suporte para o desenvolvimento da tecnologia do filme orodispersível (BALA et al., 2013).

O filme orodispersível é uma forma farmacêutica que é destinada à veiculação e liberação local ou sistêmica de ingredientes ativos, sendo constituído por um ou mais polímeros hidrossolúveis, e um ou mais plastificante (RATHI et al., 2011).

Nos últimos anos, o desenvolvimento de mecanismos para melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso atraiu uma atenção considerável para o filme orodispersível, trazendo consigo benefícios desde o momento em que ocorre a administração na mucosa oral do paciente, já que por via da secreção salivar o fármaco é liberado do filme orodispersível e absorvido rapidamente, ou se for deglutida manterá os aspectos de dissolução, porém permitindo a absorção gastrointestinal (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; NALLURI et al., 2013; SCARPA et al., 2017; VISSER, 2017).

O filme orodispersível apresenta baixo risco de asfixia, o que proporciona maior segurança e conforto ao paciente (MAHAJAN; CHHABRA; AGGWARWAL, 2011; SIDDIQUI; GARG; SHARMA, 2011). Ao enfrentar comparação com as formas tradicionais de fácil deglutição (gotas e xarope), os filmes orodispersíveis tornaram-se muito promissores na administração de medicamentos orais. Apesar da uniformidade da dose ser um desafio técnico, o filme orodispersível oferece a conveniência da administração e dosagem precisa quando comparadas às formulações líquidas, devido por exemplo à baixa precisão do tamanho da gota (ARYA et al., 2010).

Uma desvantagem apresentada na formulação do filme orodispersível, seria a quantidade de fármaco que pode ser incorporado no material. Altas doses de drogas são difíceis de formular em filmes orais (HOFFMAN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011). Uma segunda questão vale ser levantada na relação da desvantagem da utilização do filme orodispersível como forma farmacêutica, o paladar é um dos

aspectos mais críticos em relação à aceitabilidade do filme orodispersível por conta do sabor amargo dos fármacos. No entanto, é possível fazer um mascaramento eficaz do sabor (NISHIGAKI et al., 2012; SMART, 2005). Porém, ao incorporar um sabor agradável e doce também implica no perigo de abuso de drogas por crianças (CRAM et. al., 2009).

Há uma série de trabalhos que relatam a utilização de filmes como formas farmacêuticas (BISHARAT et al., 2019; CAI; MESQUIDA; JONES, 2016; DEORE; MAHAJAN, 2018; KATHE; KATHPALIA, 2017; OZALTIN et al., 2019; SABBA et al., 2019; SALAMANCA et al., 2018). A Tabela 1 representa exemplos de princípios ativos já administrados na forma de filme.

Tabela 1 - Filmes orodispersíveis disponíveis no mercado

<b>Venda Livre</b>	<b>Exigido a prescrição médica</b>
Listerine Pocket Paks® Oral Care Strips	Ondansetron RapidFilm®
Triaminic Thin Strips®	Zuplenz®
Chloraseptic® Sore Throat Relief Strips	Zolmitriptan Rapid Film®
IvyFilm®, IvyFilm Kiddies®	Sildenafil Sandoz Orodispersible Film®
Sudafed® Pe Quick Dissolve Strips	Risperidon HEXAL® SF
Theraflu® Thin Strips	Clobazam OSF®
Gas-X Thin Strips®	
Pedia-Lax™ Quick Dissolve Strips	
Niquitin® Strips	
Benadryl® Allergy Quick Dissolve Strips	

(Fonte: WASILEWSKA; WINNICKA, 2019)

Existem outras formas farmacêuticas como a goma de mascar e pirulito, que possuem propriedades similares aos filmes orodispersíveis no que se refere à via de administração e absorção dos princípios ativos (PRISTA et al., 2002).

Goma de mascar é a forma farmacêutica sólida de dose única contendo um ou mais princípios ativos, que consiste de material plástico insolúvel e doce. A goma de mascar é preparada a partir de exsudações de resinas de algumas árvores da família das apocináceas, tais como, o *chicle* e o *tomarak* (Ferreira, 2002). Na tabela 2 podem ser conferidas as vantagens e desvantagens da utilização desta forma farmacêutica.

Tabela 2 - Vantagens e desvantagens da utilização de gomas de mascar

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema de cadência de fármaco apropriado para ativos que apresentam índice de metabolismo de primeira passagem significativa.</li> <li>- Bases de gomas de mascar encontradas facilmente no mercado já flavorizadas e edulcoradas.</li> <li>- Útil no tratamento de pacientes que apresentam dificuldade de deglutição de comprimidos ou cápsulas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os medicamentos devem ser mantidos longe do alcance de crianças, já que o formato de guloseimas pode fazer o paciente perder o controle na utilização.</li> <li>- Orientação de cautela ao paciente sobre real propósito desta forma farmacêutica.</li> </ul>

(Fonte: FERREIRA, 2002)

Os pirulitos também representam uma forma para administração medicamentosa, porém, pouco usual no cotidiano. A matriz dissolve-se lentamente na boca, liberando o fármaco para absorção através da mucosa oral e sublingual, diminuindo o efeito da primeira passagem hepática do medicamento, o que auxilia no tratamento infantil. Devido à aparência e sabor mais agradável, essa forma farmacêutica aumenta a adesão dos pacientes pediátricos ao tratamento (FERREIRA, 2002). Na tabela 3 estão apresentadas as vantagens e desvantagens da utilização de pirulitos e balas como forma farmacêutica.

Tabela 3 - Vantagens e desvantagens da utilização de pirulitos e balas

Vantagens	Desvantagem
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fácil adesão ao tratamento.</li> <li>- Facilidade no transporte e manuseio do fármaco.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicado para pacientes portadores de diabetes mellitus.</li> <li>- Os medicamentos devem ser mantidos longe do alcance de crianças, já que o formato de guloseimas pode fazer o paciente perder o controle na utilização.</li> </ul>

(Fonte: FERREIRA, 2002)

A composição das diversas formas farmacêuticas, baseia-se na presença do princípio ativo e das substâncias que compõem o veículo ou excipiente. De forma específica, na composição dos filmes orodispersíveis existe o excipiente principal, carreador do princípio ativo e também as substâncias que auxiliam na confecção destes filmes conferindo-lhes suas propriedades típicas (BALA et al., 2013; BISHARAT et al., 2019; CAI; MESQUIDA; JONES, 2016; DEORE; MAHAJAN, 2018;

HOFFMAN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; KATHE; KATHPALIA, 2017; NISHIGAKI et al., 2012; OZALTIN et al., 2019; SABBA et al., 2019; SALAMANCA et al., 2018; SMART, 2005).

As matérias-primas de fontes renováveis podem ser utilizadas como importantes substâncias para auxiliar na melhoria das propriedades destes filmes (ZHOU et al., 2008). Dentre os excipientes podem ser utilizados principalmente polímeros de origem sintética ou natural e plastificantes. Dentre os polímeros sintéticos destacam-se a polivinilpirrolidona (PVP) e polioxidoetileno (PEO), como exemplo de polímeros naturais tem-se a pululana, amido, gelatina, pectina, alginato de sódio, maltodextrina e resina polimerizada, que podem ser utilizadas sozinhas ou combinadas entre si (SIVAIAH et al., 2011; PRODDUTURI et al., 2005; ARORA; CHAKRABORTY, 2017).

Estes componentes conferem a capacidade de desintegrarem-se na boca, ou durante a mastigação e também são responsáveis pela textura e flexibilidade destes filmes. A textura e a flexibilidade é uma propriedade normalmente conferida pelos plastificantes. Por definição plastificante é um substância que se intercala entre as macromoléculas do polímero influenciando em sua resistência mecânica, normalmente, aumentando sua taxa de deformação, o que torna os filmes mais flexíveis, com o aumento da concentração, reduzindo a fragilidade do filme (SHUKLA, 2009).

Para a escolha do plastificante deve-se levar em consideração a afinidade com o polímero da matriz e com o fármaco incorporado, de forma que o plastificante não cristalize no filme após a secagem (DIXIT; PUTHLI, 2009).

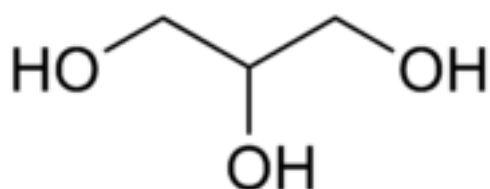
Os plastificantes mais utilizados para a confecção dos filmes orodispersíveis são o glicerol e o polietilenoglicol (PEG) (BALA et al., 2013; BISHARAT et al., 2019; CAI; MESQUIDA; JONES, 2016; DEORE; MAHAJAN, 2018; HOFFMAN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; KATHE; KATHPALIA, 2017; NISHIGAKI et al., 2012; OZALTIN et al., 2019; SABBA et al., 2019; SALAMANCA et al., 2018; SMART, 2005).

O PEG é inodoro, insípido e pouco absorvido pelo organismo (CANDY; EDWARDS; GERAINT, 2006; LOENING-BAUCKE; KRISHNA; PASHANKAR, 2004; PASHANKAR; BISHOP; LOENING-BAUCKE, 2003; VOSKUIJL et al, 2004), por sua vez o glicerol é um líquido incolor, com gosto adocicado, sem cheiro e viscoso,

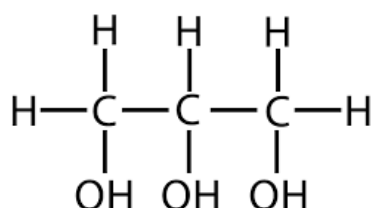


derivado de fonte natural ou petroquímico (ARRUDA; RODRIGUES; FELIPE, 2007; BEATRIZ; ARAÚJO; LIMA, 2011; CALLAM et al., 2001; PAGLIARO; ROSSI, 2008).

O glicerol, uma substância com característica plastificante, pode ser observado pela estrutura química na figura 1, é identificado como um tri-álcool com três carbonos, de acordo com a regra de nomenclatura estabelecida pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), esse composto é chamado de propano-1,2,3-triol. Na figura 2, observa-se a cadeia carbônica de uma molécula de glicerol composto orgânico pertencente ao grupo dos álcoois (função orgânica que apresenta um grupo OH ligado a um carbono saturado). A presença de três grupos hidroxila na estrutura do glicerol é responsável pela solubilidade em água e sua natureza higroscópica. É uma molécula versátil formando ligações de hidrogênio tanto intra como intermoleculares (CALLAM et al., 2001).



**Figura 1** – representação gráfica do glicerol (Fonte: BRASIL, 2019).



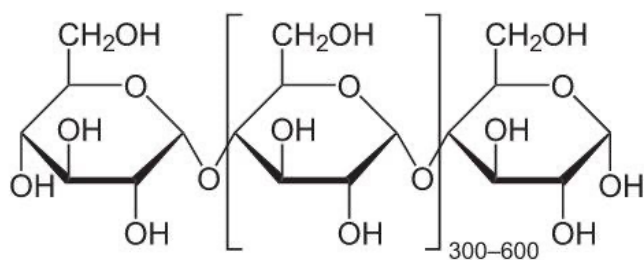
**Figura 2** – cadeia carbônica de uma molécula de glicerol (Fonte: NELSON et al., 2011).

Os plastificantes precisam apresentar compatibilidade com a composição da estrutura do filme e, o glicerol por sua vez apresenta uma boa combinação com os filmes de amido, o que aumenta a mobilidade molecular e, conseqüentemente, a flexibilidade do material (SHIMAZU; GROSSMANN, 2007). A hidrofiliçidade e permeabilidade ao vapor de água dos filmes plastificados com glicerol tendem a apresentar maior estabilidade física e química, visto que os plastificantes utilizados em filmes de amido se caracterizam pela hidrofiliçidade (MALI et al., 2004).

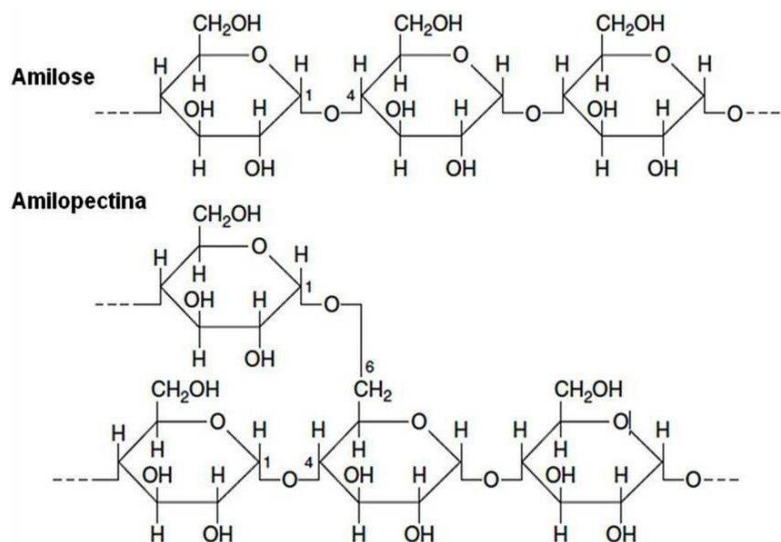
Na conformação do filme orodispersível, além do plastificante faz-se necessário a utilização de um o polímero que constitui a matriz carreadora do fármaco e compõe a maior parte do volume presente na forma farmacêutica, sendo que o polímero é

geleificado antes que ocorra a incorporação do fármaco (BALA et al., 2013; BISHARAT et al., 2019; CAI; MESQUIDA; JONES, 2016; DEORE; MAHAJAN, 2018; HOFFMAN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; KATHE; KATHPALIA, 2017; NISHIGAKI et al., 2012; OZALTIN, et al., 2019; SABBA et al., 2019; SALAMANCA et al., 2018; SMART, 2005).

O amido é um polímero representado pela fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$  (figura 3a), que ao ser hidrolisado produz carboidratos de baixo peso molecular (TEIXEIRA et al., 1998). O amido trata-se de um pó ou granulado branco, insípido e inodoro, insolúvel em água fria ou álcool. A estrutura molecular do amido é fruto da combinação de dois polissacarídeos, a amilose e a amilopectina (figura 3b) (DENARDIN; SILVA, 2009).



**Figura 3a** - representação gráfica da molécula do amido (Fonte: NELSON et al., 2002).



**Figura 3b** - representação gráfica da molécula da amilose e amilopectina (Fonte: NELSON et al., 2002).

A geleificação trata-se de um processo em que é observado a dilatação dos grânulos do amido (um polímero formado por amilose e amilopectina), que ocorre ao entrar contato com água aquecida. A geleificação do amido acontece a partir da temperatura de 58 °C, etapa em que os grânulos de amido expõem cadeias de amilose

ao meio aquoso e, posteriormente, amilopectina, fazendo com que a água livre seja absorvida tornando-se uma massa viscosa (DOMENE, 2011; PHILLIPPI, 2003).

Diversas formulações foram desenvolvidas com materiais propícios para constituição de novas matrizes, como exemplo temos o amido de arroz que é conhecido por ser versátil na indústria alimentícia, participa do processo de fabricação tanto da embalagem biodegradável, como do alimento propriamente dito. Através da fusão entre o amido de arroz, paracetamol com glicerol ou sorbitol, criou-se um filme orodispersível com uma característica peculiar, observou-se que concomitante a concentração aumentada do fármaco, o comportamento de retenção hídrica dos filmes de arroz também é aumentado (CHAN et al. 2019).

Outro exemplo de formulação de filme orodispersível, temos a utilização da pululana, um polímero capaz de degradar-se em contato com a saliva na mucosa oral. Os filmes construídos com este polímero são transparentes ou translúcidos, insípidos e incolores. No entanto, a aplicação destes filmes é restrita devido à sua barreira eficiente contra compostos de baixa polaridade e à sua baixa resistência mecânica (REKHA; SHARMA, 2007).

Com o alginato de sódio, um biopolímero solúvel em água, extraído de algas marinhas marrons, pode ser desenvolvidas gomas para formulações de filmes orodispersíveis. O alginato de sódio é composto de sal de sódio de ácido algínico, que é uma mistura de ácidos poliurônicos feitos de resíduos de ácido D-manurônico e ácido L-gulurônico (LAOHAKUNJIT; NOOMHORM, 2004).

Contudo, os polímeros usados para o processamento de filmes orodispersíveis podem ser naturais, sintéticos, ou combinadas entre si (DIXIT; PUTHLI, 2009). No entanto, ao escolher o polímero deve ser considerado sua afinidade com o fármaco incorporado, propriedades mecânicas dos filmes, além de manter o composto ativo estável até que ele seja liberado (DIXIT; PUTHLI, 2009; NAGAR; CHAUHAN; YASIR, 2011).

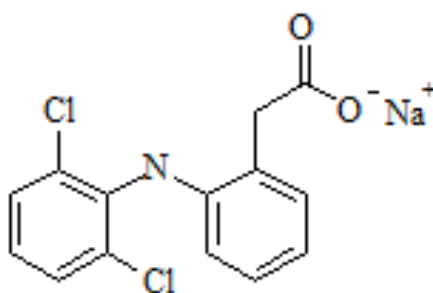
De forma geral, tem-se polímeros que se destacam para produção de filmes orodispersíveis como a quitosana (ABRUZZO et al., 2012; SENEL et al., 2000), celulose microcristalina (NISHIMURA et al., 2009; SHIMODA et al., 2009), hidroxipropilmetilcelulose (KOLAND; CHARYULU; PRABHU, 2010; SIEVENS-FIGUEROA et al., 2012), etilcelulose (KANGARLOU; HARIRIAN; GHOLIPOUR, 2008; KOLAND; CHARYULU; PRABHU, 2010) carboximetilcelulose de sódio (ALMEIDA;

LOPES; CHAUD, 2012), maltodextrina (CILURZO et al., 2008) e gelatina (ABRUZZO et al., 2012).

Como componente determinante para o devido fim terapêutico na utilização do filme orodispersível, têm-se um fármaco (BALA et al., 2013; BISHARAT et al., 2019; CAI; MESQUIDA; JONES, 2016; DEORE; MAHAJAN, 2018; HOFFMAN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; KATHE; KATHPALIA, 2017; NISHIGAKI et al., 2012; OZALTIN et al., 2019; SABBA et al., 2019; SALAMANCA et al., 2018; SMART, 2005).

Fármaco, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é a principal substância da formulação do medicamento, responsável pelo efeito terapêutico (MORETTO et al., 2013).

Por sua vez, a Farmacopeia brasileira demonstra no documento oficial que o diclofenaco de sódio é representado pela fórmula  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  (figura 4), possui características físicas em forma de pó cristalino branco ou quase branco e higroscópico, podendo ser facilmente solubilizado em metanol, álcool etílico e ligeiramente solúvel em água (BRASIL, 2017). Os íons de sódio estão presentes na estrutura do diclofenaco para aumentar a sua atividade e sua absorção no organismo (MCEVOY et al., 2011).



**Figura 4** – representação gráfica da molécula do diclofenaco de sódio (Fonte: BRASIL, 2019).

Qualquer que seja o método utilizado, ou a forma de apresentação do medicamento, o produto final deve corresponder às especificações incluídas na Farmacopeia brasileira, volume 1 da 5ª edição, com as especificações pré-estabelecidas no documento (BRASIL, 2010).

Para Ferreira (2002), o processo de manipulação de uma forma farmacêutica deve considerar a racionalidade da prescrição, as propriedades físico-químicas, medicinais e usos farmacêuticos das substâncias prescritas, a absorção e via de administração adequada, o excipiente adequado, o pH ideal para maior estabilidade ou adequação ao uso, os componentes da formulação, o preparo da prescrição, o

treinamento adequado do manipulador, os equipamentos e ingredientes disponíveis e em quantidade suficiente, a referência bibliográfica, a validade, a quantidade dispensada equivalente ao prazo de validade do produto e o correto armazenamento.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo geral deste trabalho foi desenvolver uma formulação para filmes orodispersíveis utilizando-se o amido de milho como polímero, o glicerol como plastificante e diclofenaco de sódio como substância ativa

Os objetivos específicos, foram a produção de uma matriz orodispersível simplificada que permita a incorporação de fármacos em geral, assim como fazer a caracterização do material.

### 3. MATERIAIS

Os materiais utilizados no preparo do filme foram o amido de milho (Maizena®) glicerol (Synth®), diclofenaco de sódio (Sigma Aldrich®), uma solução tampão fosfato salina (PBS - *Phosphate-buffered saline* – pH 7,2), equipamento de espectroscopia de infravermelho (Perkin Elmer, Spectrum 100®), equipamento de espectrofotometria capaz de medir e comparar a quantidade de luz absorvida, transmitida ou refletida por uma determinada amostra, seja ela solução, sólido transparente ou sólido opaco (BePhotronics®, modelo V-M5 VIS Spectrophotometer®), forno de micro-ondas (Consul® - Facilite middi, modelo CMS30ABHHNA 127 v / 60 Hz e corrente 20 A), dispositivo Instron 5969® Universal Material Testing Machine para avaliar propriedades mecânicas, bandejas de porcelana, tubos de ensaio e suportes, placas de Petri, balões volumétricos, vidros de relógio, béqueres, bastões, micropipetas, um computador com acesso à internet, celular Apple® modelo iPhoneX® para registro das imagens, pinça, malhas plásticas, tesoura e canetas para demarcação de vidrarias.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Formulação do filme orodispersível**

Para o desenvolvimento da filme orodispersível, utilizou-se o amido de milho e glicerol para compor a estrutura do filme na qual incorporou-se o diclofenaco de sódio para liberação na cavidade oral. A metodologia foi delineada a partir de uma compilação de materiais bibliográficos publicados entre os anos de 2001 e 2019 em que utilizou-se polímeros e seus métodos de geleificação, bem como a incorporação dos plastificantes para obtenção do material desejado (ALVES; GRANDE; CARVALHO, 2019; BILBAO-SANS et al., 2007; CARVALHO; TROVATTI, 2016; CARVALHO et al., 2003; CARVALHO, 2008; CORRADINI, 2007; DA ROZ et al., 2006; DYREK et al., 2007; FAN et al., 2012; FAN et al., 2013; FAN et al., 2016; FASIS; RODRIGUEZ; RAMSAY, 2003; PARK et al. 2019; REES; ENGER; EMMERICH, 2001; TEIXEIRA et al., 2007). Primeiramente foi realizado o processo de pesagem dos componentes seguido por mistura (10 g de amido e 160 g de água) e aquecimento por 60 segundos em forno de micro-ondas. Dividiu-se a massa total em 2 partes iguais e procedeu-se os itens 4.1.1 e 4.1.2.

#### ***4.1.1. Preparo do Filme Orodispersível controle***

Para o preparo do filme orodispersível controle (figura 5), homogeneizou-se manualmente uma porção da massa do amido geleificado (85 g) com 22 g de solução de glicerol por 30 segundos. Verteu-se a massa obtida em uma bandeja de porcelana que foi mantida à temperatura ambiente por 48 horas.

#### ***4.1.2. Preparo do Filme Orodispersível contendo diclofenaco***

Para o preparo do filme orodispersível diclofenaco (figura 5), homogeneizou-se manualmente uma porção da massa do amido geleificado (85 g) com 22 g de solução de glicerol adicionado de 0,3 g de diclofenaco, por 30 segundos. Verteu-se a massa obtida em uma bandeja de porcelana que foi mantida à temperatura ambiente por 48 horas.





**Figura 5** – preparo do filme orodispersível (Fonte: DO AUTOR).

#### **4.1.3. Secagem e dimensionamento das amostras**

As amostras obtidas (4.1.2 e 4.1.3) foram secas em temperatura ambiente até total estabilização da massa (48 horas). Após este processo, dimensionou-se para cada amostra do material obtido 6 réplicas de 1 cm por 9 cm (para os ensaios mecânicos), 1 réplica de 0,5 cm por 3 cm de (para ensaio de ângulo de contato com a água), 2 réplicas de 2,5 cm por 2,5 cm (para ensaios de liberação), 1 réplica de 2 cm por 2 cm para caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier, 1 réplica de 2 cm por 3 cm (morfologia macrométrica), 3 réplicas de 2 cm por 3,5 cm (resistência de dobra), 3 réplicas de 2,5 cm por 2,5 cm (absorção de água), 3 réplicas de 2,5 cm por 2,5 cm (determinação de umidade), e 1 réplica de 3 cm por 3 cm (desintegração em soro fisiológico).

#### **4.2. Morfologia macrométrica**

Utilizou-se um sequenciamento de imagens macrométricas captadas pelo aparelho celular (marca *Apple*® modelo *iPhoneX*®), em tamanho real do filme orodispersível, em que procurou-se enquadrar 4 ângulos de imagens do filme para compor o cenário e demonstrar o aspecto visual do material obtido. Coletou-se imagens da espessura, flexibilidade e forma geométrica do filme orodispersível controle e filme contendo diclofenaco.

#### **4.2.1 Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)**

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica experimental utilizada para caracterizar compostos orgânicos ou inorgânicos, com o objetivo principal de determinar os grupos funcionais químicos nas amostras (KONG; YU, 2007).

Os princípios da espectroscopia de infravermelho são baseados na vibração e rotação contínuas dos átomos de qualquer molécula. Quando uma amostra é passada por uma radiação infravermelha, seus átomos adquirem uma vibração específica. Se a frequência dessa vibração é igual à frequência do feixe de infravermelho na molécula, a amostra absorve a radiação incidente (HSU, 1997).

Cada componente do excipiente é uma combinação única de átomos, dois materiais não produzem exatamente o mesmo espectro infravermelho. Pode ser afirmado que o FTIR representa uma identidade de uma molécula específica caracterizada pelo número, forma e intensidade das bandas de absorção (KENDALL, 2006).

Já que a espectroscopia de infravermelho pode ser usada para identificar positiva e qualitativamente diferentes materiais (LIN; WANG, 2012), utilizou-se para este estudo a caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier do amido, do diclofenaco e do excipiente contendo o diclofenaco, com delineamento metodológico baseado a partir de dados encontrados na literatura que descreve o FTIR sendo um mecanismo avaliação dos grupamentos químicos da amostra (BANWELL; MCCASH, 1994; GRIFFITHS; HASSETH, 2007; HSU, 1997; KENDALL, 2006; KONG; YU, 2007; LIN; WANG, 2012; MATTOS et al., 2002; TROVATTI et al., 2011; WILLIAMS, 1995).

Realizou-se as análises em um equipamento da marca Perkin Elmer®, modelo Spectrum 100®, equipado com um acessório de reflectância atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco, para avaliar a composição dos materiais e possíveis interações entre seus componentes. Dimensionou-se as amostras com réplicas de 2 cm por 2 cm, espessura de 0,1 mm e analisou-se em uma resolução de 4 cm<sup>-1</sup> e 16 scans.

### **4.3. Ensaio de liberação**

#### **4.3.1. Preparo do tampão fosfato salino (PBS - Phosphate-buffered saline)**

Para o preparo do PBS pesou-se 2,1 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (fosfato monossódico), 9,2 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_2$  (fosfato dissódico), 4,4 g de NaCl (cloreto de sódio) e dissolveu-se em 1 L de água destilada, obtendo-se o pH de 7,2. Armazenou-se em geladeira para posterior uso, a constituição da solução PBS delineou-se a partir das orientações do volume 2 da Farmacopeia brasileira (BRASIL, 2010).

#### **4.3.2. Curva de Calibração**

Uma curva de calibração foi confeccionada para posteriormente, detectar-se os perfis de liberação do diclofenaco incorporado no filme orodispersível. A calibração, é uma etapa fundamental no processo analítico, podendo afetar a aplicabilidade, a exatidão, a precisão, a duração e o custo de uma análise (PIMENTEL; NETO, 1996). Construiu-se uma curva de calibração a partir de diluição seriada do diclofenaco para plotar o gráfico da curva de calibração. A curva de calibração é construída por uma série de diluições que amplifica o fator de diluição, sendo que a fonte da amostra para diluição de cada etapa vem da diluição anterior (RUSSEL, 2006). A constituição da metodologia da diluição seriada deste trabalho foi delineada a partir de dados presentes na literatura (BARBOSA, 2014; BISHOP; FODY; SCHOEFF, 2009; COMPRI-NARDY; STELLA; OLIVEIRA, 2009; KLUG et al., 2010; SKOOG et al., 2015).

Dispensou-se 2 mL de solução PBS em 9 tubos de ensaio e na sequência, a partir de uma solução mãe contendo 20 mg / mL de diclofenaco diluída em PBS, procedeu-se a diluição seriada. De forma, 2 mL da solução mãe foi repassado para o primeiro tubo e homogeneizado por 30 segundos. Em seguida, retirou-se 2 mL deste tubo e dispensou-se no tubo seguinte, homogeneizou-se e procedeu-se desta forma até o último tubo, obtendo-se concentrações de 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,3125, 0,1562, 0,0781, 0,0390 mg / mL (figura 6). Estas soluções foram utilizadas para leitura da absorbância no espectrofotômetro. A partir das concentrações das soluções e suas respectivas absorbâncias, plotou-se uma reta, a qual foi utilizada para determinação das concentrações das amostras obtidas no ensaio de liberação. O esquema da diluição seriada é representado na Figura 6.

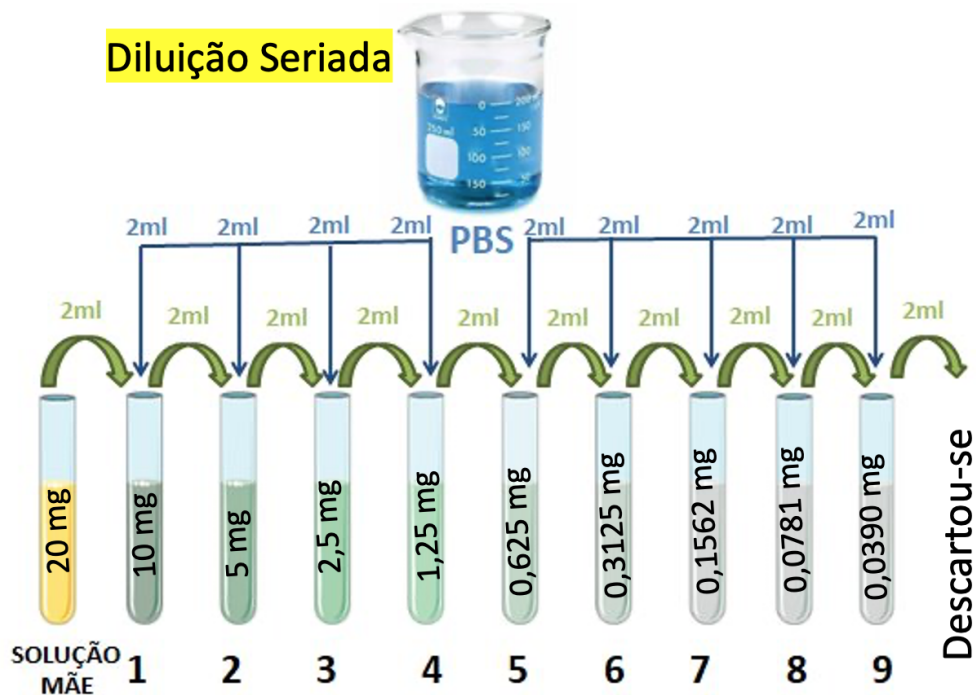


Figura 6 – diluição seriada (Fonte: DO AUTOR).

#### 4.3.3. Ensaio de liberação do diclofenaco sódico a partir da matriz

O ensaio de liberação *in vitro* dita parâmetros para a credibilidade de resultados relatados na amostra analisada, como exemplo, para assegurar liberação consistente de um fármaco, de lote para lote no momento da produção da forma farmacêutica e, também, para estabelecer limites de aceitação / rejeição da dissolução do produto durante o seu armazenamento/prazo de validade (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

O ensaio de liberação do diclofenaco foi feito para estudar o comportamento da forma farmacêutica desenvolvida. A constituição da metodologia do ensaio de liberação deste trabalho foi delineada a partir de dados presentes na literatura (GIRI et al., 2012; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; NAVEED; QAMAR, 2014; TROVATTI et al. 2011; SULTANA et al., 2017). Para isto, duas réplicas da amostra (controle e diclofenaco) foram dimensionadas em 2,5 cm por 2,5 cm e pesadas (controle A com massa de 135 mg, controle B com massa de 136 mg / diclofenaco A com massa de 137 mg, diclofenaco B com massa de 136 mg), foram presas a um vidro de relógio (para proteção) e imersas em 100 mL de solução PBS (Tampão Fosfato Salino) e mantidas sob agitação magnética à temperatura de 37 °C (em banho maria). Após imergir o vidro de relógio, no béquer da solução de PBS, a alíquota de 2 mL da solução

foi coletada com o auxílio de uma micropipeta e separada em um tubo de ensaio, anotou-se como tempo zero. Após 5 minutos da coleta desta alíquota, 2 mL de solução PBS foi retirada e separada em um segundo tubo de ensaio. O procedimento repetiu-se no tempo de 10, 20, 40, 60, 90, 120 e 240 minutos.

As absorvâncias das alíquotas coletadas foram determinadas por espectroscopia UV-visível (Novatécnica–BelPhotonics®, modelo V-M5 VIS Spectrophotometer®) usando uma cubeta de quartzo retangular com 10 mm de caminho óptico e comprimento de onda de 320 nm (pico característico do diclofenaco).

#### **4.4. Absorção de água**

O ensaio de absorção de água do filme foi conduzido usando a solução tampão fosfato salina (PBS) mantida à uma temperatura média de 37 °C. Dimensionou-se uma triplicada para cada amostra do filme (área de superfície de 2,5 cm por 2,5 cm), pesou-se (controle A 0,0965 g, controle B 0,0975 g, controle C 0,0955 g / diclofenaco A 0,0984 g, diclofenaco B 0,0986 g, diclofenaco C 0,1020 g), depositou-se cada amostra um sobre malha plástica. A malha contendo as amostras de filme controle e a malha contendo a amostras do filme diclofenaco foram então submersas em placas de Petri contendo em cada uma 70 mL de PBS. Antes de levar o filme para conferir o peso, o excesso de umidade foi retirado com um papel toalha. O aumento do peso do filme foi determinado em intervalos de tempo predefinidos até que um peso constante do filme fosse observado. Cada medida foi repetida 8 vezes. O grau de absorção foi calculado usando parâmetros -  $(W_t - W_o) / W_o$ , onde  $W_t$  é o peso do filme no tempo avaliado, e  $W_o$  é o peso do filme no tempo zero (BOATENG; MATTHEWS; AUFFRET, 2009; BOATENG; AUFFRET; MATTHEWS, 2010; DINGE; NAGARSENKER, 2008; GARSUCH; BREITKREUTZ, 2010).

#### **4.5. Determinação de umidade**

Quantidades residuais de água afetam significativamente a fragilidade, friabilidade, propriedades mecânicas, estabilidade (química e microbiológica) e aderência dos filmes orodispersíveis. Filmes com água residual alta tornam-se aderentes e podem ser frágeis, enquanto filmes com baixo conteúdo de água tendem a ser quebradiços. Para realizar o teste de umidade, utilizou-se um método descrito na literatura em que o filme orodispersível é dimensionado e pré-pesado (área de

superfície de 2,5 cm por 2,5 cm e com as massas do controle A 0,1076 g, controle B 0,1110 g, controle C 0,1115 g / diclofenaco A 0,1125, diclofenaco B 0,1106, diclofenaco C 0,1127), submetem-se as amostras à temperatura média de 100 °C até que uma massa constante seja obtida e depois pesada novamente. Calculou-se a evaporação de água utilizando os parâmetros  $-(W_t - W_o) / 100$ , onde  $W_t$  é o peso do filme no tempo avaliado (massa constante), e  $W_o$  é o peso do filme no tempo zero. (GAISFORD et al., 2009; GORLE; GATTINI, 2010; HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; LIEW; TAN; PEH, 2012; MASHRU et al., 2005; SCARPA et al., 2107).

#### **4.6. Ensaio de desintegração do filme orodispersível em solução fisiológica**

O intuito de submeter um filme orodispersível à avaliação de desintegração em solução fisiológica se torna necessário para simular o comportamento do material na mucosa oral. Para tanto, criou-se um delineamento metodológico em que a proposta se trata em imergir 1 réplica de cada amostra do filme orodispersível com dimensões de 3 cm por 3 cm (massa do controle 0,136 g e massa do diclofenaco 0,137 g), em solução tampão fosfato salina à temperatura média de 37 °C, para avaliar o tempo necessário da desintegração do material, bem como uma acidental desintegração caso o filme entre em contato com superfícies úmidas (WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

#### **4.7. Propriedades mecânicas do filme orodispersível**

A metodologia para avaliar as propriedades mecânicas do filme orodispersível foi adaptada a partir de uma análise feita em materiais que foram publicados entre os anos de 2000 e 2019 (ARORA; CHAKRABORTY, 2017; ALI; VIJENDAR, 2016; BAUER; WESTFALL; DIAS, 2012; BHAYAN et al., 2011; CONCIL OF EUROPE, 2012; HOFFMAN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; JAMRÓZ et al., 2017; KARKI et al., 2016; KHURANA; AHUJA; KHAR, 2000; LANDOVÁ; VETCHÝ, 2014; LONDHE; UMALKAR, 2012; MUKHERJEEAND; BHARATH, 2013; NAIK; KHSLE; KANEKAR, 2014; ORLU et al., 2017; PATEL; PRAJAPATI; PATEL, 2007; PAWAR; BUTLE, 2018; PHASATE et al., 2015; PREIS et al., 2013; PREIS; KNOP; BREITKREUTZ, 2014; SCARPA et al., 2017; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2006; WASILEWSKA;

WINNICKA, 2019). Utilizou-se parâmetros como tensão na ruptura, ensaio de tração, módulo de elasticidade e resistência a dobra.

O resultado do teste de tensão na ruptura, expõe a viabilidade do material, visto que os valores indicam uma capacidade de deformação sem que o material seja danificado, desta forma mantém-se o filme preso entre dois grampos paralelos e traciona-se até atingir a ruptura do material (BAUER; WESTFALL; DIAS, 2012).

Quando uma amostra é submetida a um ensaio de tração, ocorre deformação da amostra, resultando em seu alongamento. A medida do alongamento é realizada principalmente para estimar a plasticidade do polímero sem que ele se danifique, o uso da fórmula ( $\% E = [L - L_0] \times 100 / L_0$ ) permitiu calcular o percentual de alongamento medindo o aumento no comprimento do filme após a medição de tração, onde L é o comprimento final do filme orodispersível e L<sub>0</sub> é o comprimento inicial do filme (WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

O módulo de elasticidade indica a rigidez do filme orodispersível. Este parâmetro expressa a tensão do material em relação à sua deformação linear, um parâmetro importante para expressar a característica do material em relação à sua deformação linear, o filme foi fixado em um suporte de amostra, aplicou-se um dispositivo de sonda, iniciando um movimento constante até o filme ter sido danificado (LONDHE; UMALKAR, 2012).

De modo a verificar a praticidade e resistência do filme orodispersível sob ambiente de armazenamento, transporte e utilização, aplicou-se o teste de resistência a dobras a um ângulo de 180 ° com pressão aplicada manualmente a cada dobra até danificar-se o material com trinca.

Foram preparadas 6 réplicas de cada amostra (controle e diclofenaco) de 1 cm por 9 cm que foram submetidas ao ensaio de propriedade mecânica no dispositivo Instron 5969 Universal Material Testing Machine®, equipado com uma célula de carga de 5 kN, a uma velocidade de deformação de 100 mm / min. E outras 3 réplicas de 2 cm por 3 cm da amostra controle e diclofenaco para ensaios de resistência à dobra por avaliação manual.

#### **4.8. Determinação do ângulo de contato com a água**

Ao determinar-se o ângulo de contato da água com filme orodispersível, compreende-se a influência de como a água comporta-se sobre a material, determinando assim a molhabilidade do filme. Desta forma, pipetou-se água mineral

na superfície do filme orodispersível. Em seguida, as imagens de gotículas de água são gravadas imediatamente ao tocar o filme orodispersível. O ângulo de contato é medido em três pontos diferentes do filme e a média é utilizada (ARORA; CHAKRABORTY, 2017). Para aferir o ângulo de contato e avaliar a hidrofobicidade do filme orodispersível, o material foi submetido à coleta de imagens da câmera do dispositivo celular *Apple*® modelo *iPhoneX*®. Cerca de 4 µL de água em triplicata foi depositado na superfície do filme (controle e diclofenaco) com dimensões de 0,5 cm por 3 cm, utilizando uma micropipeta e a análise do ângulo aconteceu com o software *FIJI - Image J*® version 2.0.0-rc-69/1/52p.



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Preparo do Filme Orodispersível e características macroscópicas

O filme orodispersível da amostra controle foi obtido pela mistura de 5 g / 2 g / 100 g de amido / glicerol / água. Já o filme orodispersível da amostra diclofenaco foi obtido pela mistura de 5 g / 2 g / 0,3 g / 100 g de amido / glicerol / diclofenaco / água. Após o preparo do filme observou-se determinada maleabilidade em ambos os filmes, no controle e naquele contendo diclofenaco. O filme controle apresentou elevada transparência, enquanto no filme contendo diclofenaco apresentou uma determinada opacidade, conforme representado na figura 7a e 7b, respectivamente. Ao manipular-se ambas as amostras em diversos ângulos (figura 7c e 7d), observa-se que a resistência do material demonstra não ter aparente diferença no quesito maleabilidade, indicando a possibilidade de manuseá-las sem danificar a estrutura.

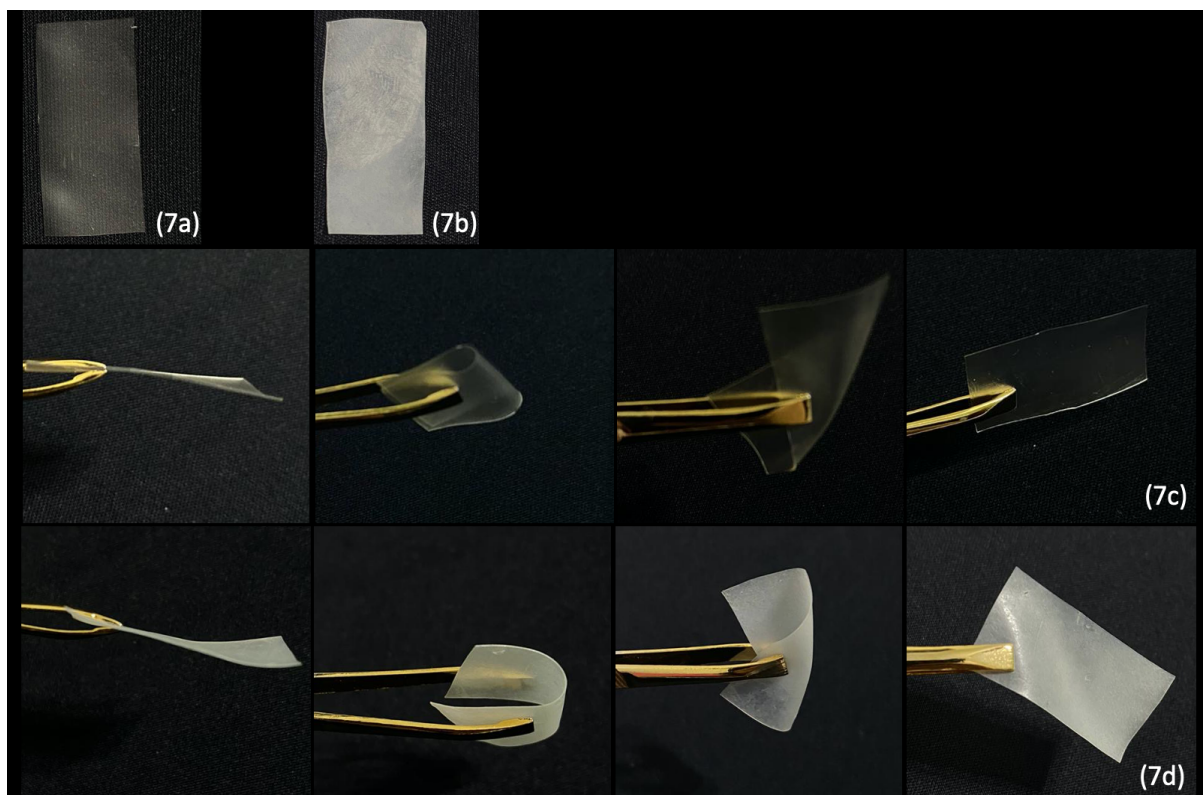


Figura 7 - aspecto visual das amostras (Fonte: DO AUTOR)

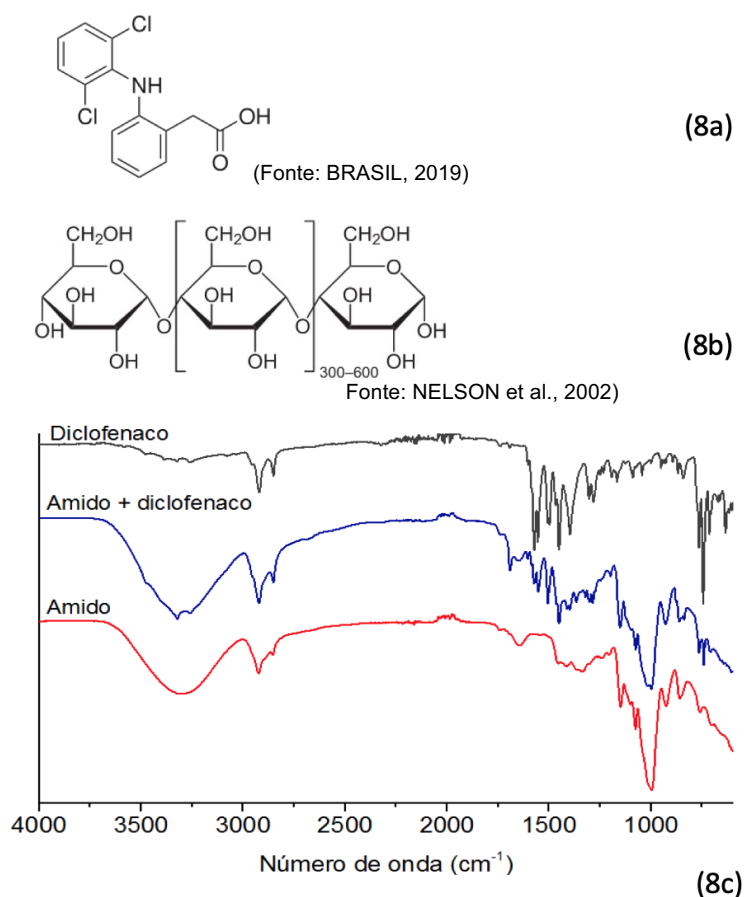
## 5.2. FTIR

A Figura 8 representa a estrutura química do diclofenaco (8a) e do amido (8b) e os espectros referentes à caracterização estrutural dos filmes por FTIR (8c).

O espectro do FTIR do diclofenaco indica a presença de bandas na região de  $743\text{ cm}^{-1}$  correspondentes à vibração das ligações C-Cl presentes no anel aromático, nas regiões de  $1550$  e  $1580\text{ cm}^{-1}$  correspondentes à vibração das ligações NH, nas regiões de  $2850$  e  $2920\text{ cm}^{-1}$  correspondente à vibração do  $\text{CH}_2$  na região de  $3264\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao NH livre.

O espectro do FTIR do amido indica a presença de bandas na região de  $1000\text{ cm}^{-1}$  correspondentes à vibração das ligações CO, nas regiões de  $3300\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes à vibração das ligações OH e nas regiões de  $2850$  e  $2920\text{ cm}^{-1}$  correspondente à vibração do  $\text{CH}_2$  provenientes do glicerol.

O espectro de FTIR do filme de amido contendo o diclofenaco indica sobreposição de algumas bandas como por exemplo na região de  $743$ ,  $1550$ ,  $1580$ ,  $1460$  e  $1330\text{ cm}^{-1}$  confirmando a presença do diclofenaco no filme.



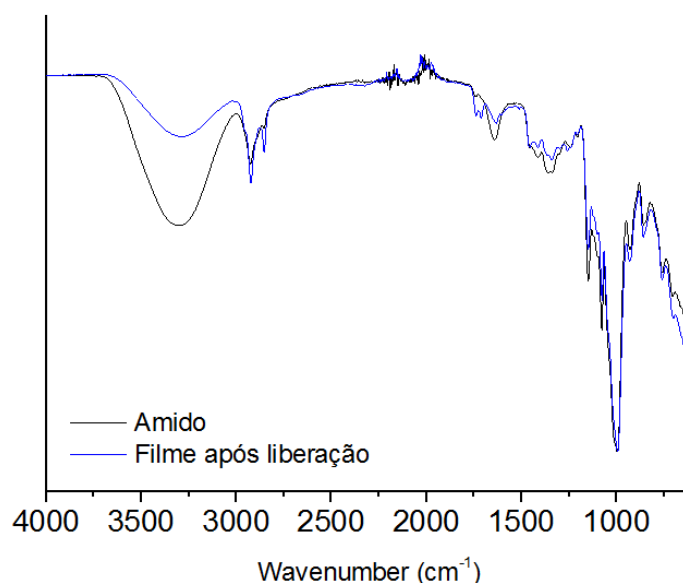
**Figura 8** - caracterização estrutural dos filmes por FTIR (Fonte: DO AUTOR)

Utilizando-se da capacidade da análise de infravermelho para detecção do diclofenaco no filme de amido, realizou-se a leitura dos filmes após o ensaio de absorção.

### **5.3. Ensaio de liberação**

Quanto à liberação do diclofenaco a partir do filme orodispersível, foi construída uma curva de calibração considerando a absorbância em função da concentração da amostra de soluções de diclofenaco. Foram realizadas várias tentativas do estudo da cinética de liberação do fármaco, porém, nenhuma com resultados satisfatórios e reprodutíveis. A concentração do fármaco determinada por absorbância apresentou-se maior que o esperado (quantidade de fármaco incorporado na amostra) e não reprodutível nos diversos testes realizados. A análise dos resultados levou à conclusão de que o glicerol utilizado como plastificante foi liberado e detectado juntamente como fármaco no PBS. Este fato é viável, uma vez que o glicerol apresenta elevada solubilidade em meio aquoso, porém anularam a confiabilidade do experimento. Apesar dos resultados, foi possível observar uma mudança no aspecto visual do filme, como por exemplo, perda da opacidade conferida pela presença do diclofenaco e perda da maleabilidade conferida pela presença do glicerol. Diante destes fatos, os filmes preservados após ensaios de liberação foram analisados por FTIR, com o intuito de identificar a presença do diclofenaco em sua composição.

De uma forma geral, os espectros de FTIR do amido e do filme após liberação apresentam exatamente o mesmo perfil, indicando a ausência das bandas de diclofenaco identificadas na figura 9. A análise do espectro indica, portanto, a presença de bandas na região de  $1000\text{ cm}^{-1}$  correspondentes à vibração das ligações CO, nas regiões de  $3300\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes à vibração das ligações OH, livre das bandas de glicerol e de diclofenaco. Estes resultados indicam a ausência do diclofenaco nos filmes analisados após ensaios, confirmando sua liberação.

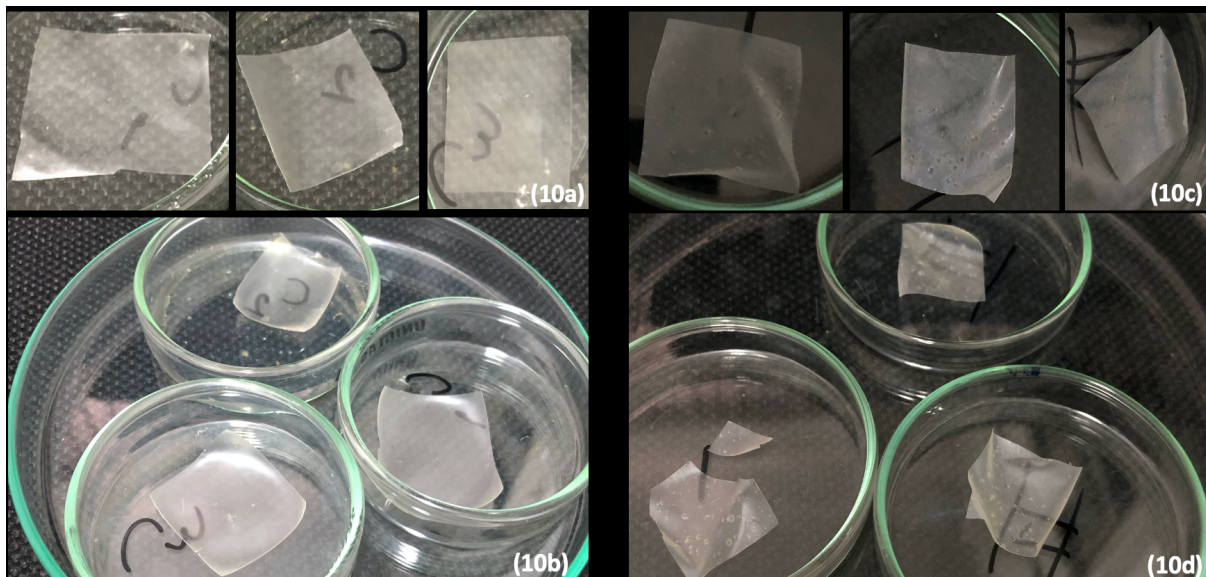


**Figura 9** - espectros de FTIR do filme controle sem diclofenaco e do filme contendo diclofenaco após ensaio de liberação (Fonte: DO AUTOR).

#### 5.4. Determinação de umidade

A imagem 10a representa a triplicata da amostra controle que foi submetida ao ensaio de determinação de umidade, na imagem 10b, observa-se a representação física da triplicata após os 120 minutos de ensaio. Na figura 10c, apresenta-se a triplicata da amostra diclofenaco que foi submetida ao ensaio de determinação de umidade, na imagem 10d, observa-se a representação física da triplicata após os 120 minutos de ensaio. Conforme observado na imagem 10b houve manutenção da transparência e perda de volume que estão relacionadas à perda de água da estrutura. Na imagem 10d observa-se manutenção da opacidade, perda de volume e aparecimento de trinca em uma das amostras, que podem estar relacionados à fragilidade adquirida ao evaporar água durante o tratamento em estufa.

As massas foram pesadas antes do experimento e nos tempos de 30, 60, 90 e 120 minutos, quando apresentou-se estabilidade nas massas. Observou-se perda de 16,21 ( $\pm 2$ ) % de massa na amostra controle e 12,5 ( $\pm 1$ ) % na amostra contendo diclofenaco.

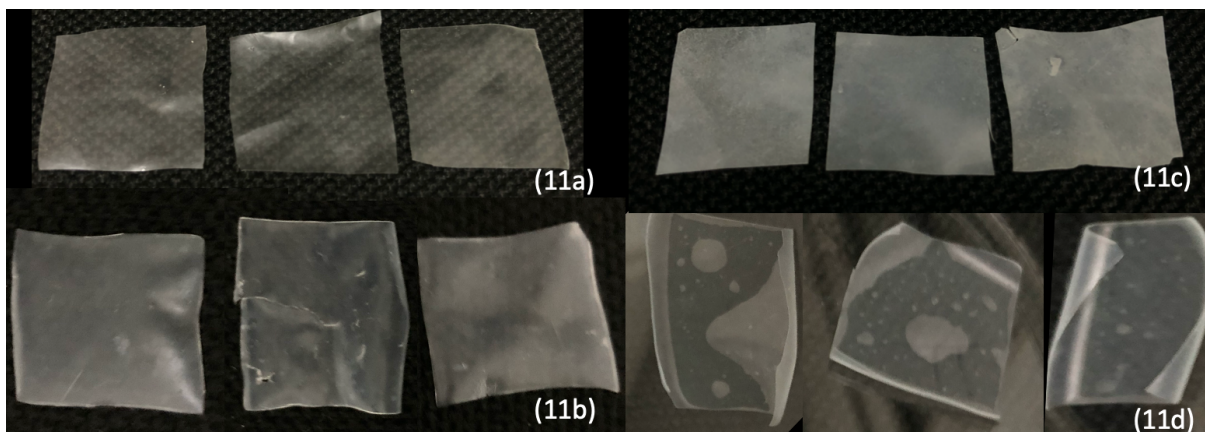


**Figura 10** – filme orodispersível controle e diclofenaco antes e depois da determinação de umidade (Fonte: DO AUTOR).

### 5.5. Absorção de água

A figura 11a representa a triplicata da amostra controle que foi submetida ao ensaio de absorção de água, na imagem 11b, observa-se a representação da forma física da triplicata após os 60 minutos de ensaio. A figura 11c representa a triplicata da amostra diclofenaco que foi submetida ao ensaio de absorção, na imagem 11d, observa-se a representação física da triplicata após os 60 minutos de ensaio. Conforme observado na imagem 11b houve manutenção da transparência, aumento de volume e aparecimento de trincas. Na imagem 11d observa-se perda da opacidade e aumento de volume do filme orodispersível contendo diclofenaco.

As massas foram pesadas antes do experimento e nos tempos 2, 5, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos até manutenção da massa. Ao final do experimento o filme orodispersível controle e diclofenaco apresentaram um aumento de 84,47 ( $\pm 1$ ) % e 89,49 ( $\pm 1$ ) % respectivamente (Figura 11).



**Figura 11** – filme orodispersível controle e diclofenaco antes e depois ensaio de absorção  
(Fonte: DO AUTOR).

De acordo com a figura 12, pode ser observado o comportamento do filme orodispersível controle e filme orodispersível contendo diclofenaco, quando submetidos aos ensaios de absorção de água (tempo zero representado como 100 % da massa). No tempo de 2 minutos tanto a amostra controle como a amostra diclofenaco apresentaram um súbito aumento de massa que pode ser explicado pela hidrofiliabilidade do amido. Já nos tempos de 5 e 10 minutos, embora as amostras, tanto controle como diclofenaco continuavam a ganhar massa, percebe-se um desaceleramento no crescimento da curva. Nos tempos de 20 a 30 minutos, a amostra controle e a amostra diclofenaco demonstrava manutenção no intumescimento com o platô alcançado nos 45 minutos de experimento. A última coleta de informação aconteceu nos 60 minutos quando as 2 amostras, tanto controle como diclofenaco apresentaram completa estabilidade no processo de intumescimento. O intumescimento do amido é o resultado do aumento na mobilidade das moléculas de amilose e amilopectina, que facilitam a incorporação de água e, conseqüentemente, aumentam a solubilidade dos grânulos e a desintegração, fase esperada como resultante do sistema de liberação do filme orodispersível.

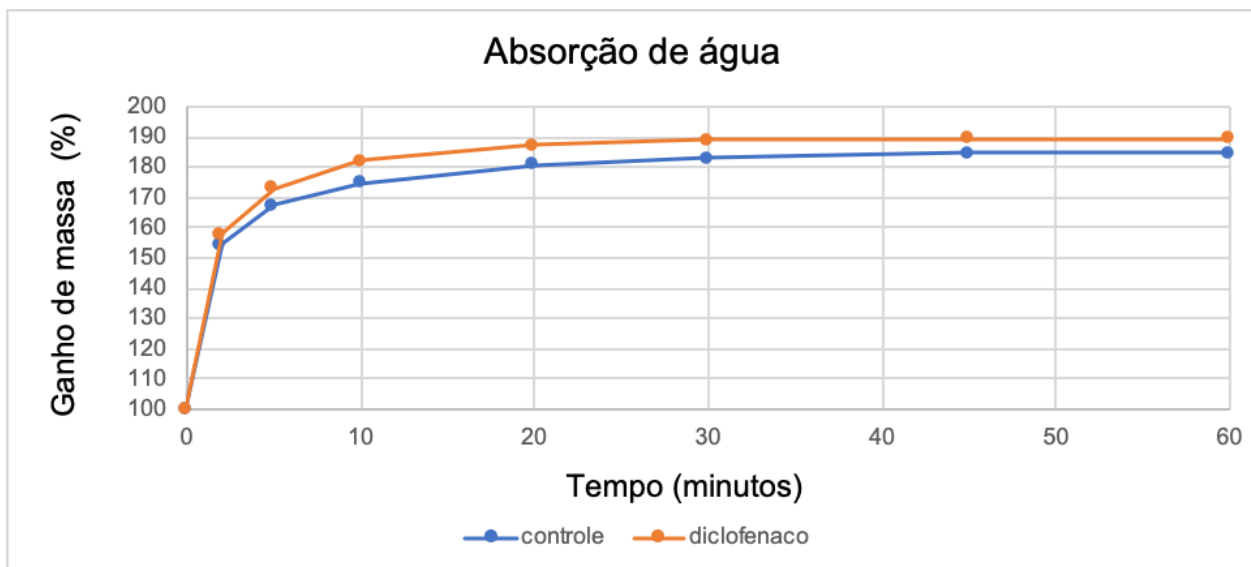
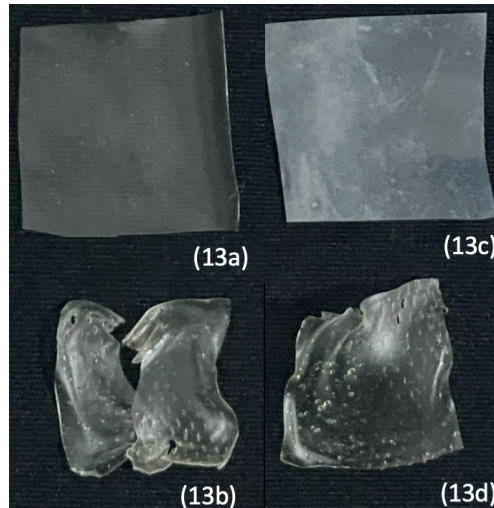


Figura 12 - comportamento do filme orodispersível durante o ensaio de absorção de água (Fonte: DO AUTOR)

### 5.6. Desintegração em solução fisiológica

A figura 13a representa a amostra controle que foi submetida ao ensaio de desintegração em solução fisiológica por 60 minutos. Na figura 13b, observa-se a representação da forma física da amostra com perda na maleabilidade e massa após passadas 24h do ensaio (para secagem em temperatura ambiente). Conforme observado na figura 13c, apresenta-se a amostra diclofenaco que foi submetida ao ensaio de desintegração em solução fisiológica por 60 minutos, na figura 13d, observa-se a representação física da amostra contendo diclofenaco após 24 horas do ensaio, observa-se perda na maleabilidade, massa e opacidade. As massas foram pesadas antes do experimento e após secagem completa, observou-se perda de 20,58 % de massa na amostra controle e 18,97 % na amostra contendo diclofenaco.

A princípio a amostra foi planejada para desintegrar-se na mucosa oral em um curto período de tempo, porém a sistematização do teste eleito mostrou respostas que poderiam ser otimizadas caso fossem aplicadas in vivo. Devido a impossibilidade no padrão do tempo requerido pelo comitê de ética, customizou-se os testes in vitro para simular a desintegração na mucosa oral. Embora os testes in vivo possam contribuir com uma desintegração instantânea do material devido ao fator mecânico e a participação das enzimas presentes na mucosa oral, pode ser observado que os testes in vitro demonstraram a simulação da desintegração do filme orodispersível, mesmo tendo sido registrado em um tempo prolongado.



**Figura 13** - aspecto visual do filme orodispersível antes e depois do ensaio de desintegração  
(Fonte: DO AUTOR)

### 5.7. Propriedade mecânica

Os filmes orodispersíveis devem ser resistentes o suficiente para evitar uma possível danificação durante o processamento, transporte e manuseio. Parâmetros de tensão na ruptura, ensaio de tração, módulo de elasticidade e resistência à dobra indicam que os filmes orodispersíveis são flexíveis e ao mesmo tempo resistentes o suficiente para impedir a deformação e com isso ganham espaço no mercado frente às formas farmacêuticas conhecidas (ARORA; CHAKRABORTY, 2017; ALI; VIJENDAR, 2016; BAUER; WESTFALL; DIAS, 2012; BHAYAN et al., 2011; CONCIL OF EUROPE, 2012; HOFFMAN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; JAMRÓZ et al., 2017; KARKI et al., 2016; KHURANA; AHUJA; KHAR, 2000; LANDOVÁ; VETCHÝ, 2014; LONDHE; UMALKAR, 2012; MUKHERJEEAND; BHARATH, 2013; NAIK; KHSLE; KANEKAR, 2014; ORLU et al., 2017; PATEL; PRAJAPATI; PATEL, 2007; PAWAR; BUTLE, 2018; PHASATE et al., 2015; PREIS et al., 2013; PREIS; KNOP; BREITKREUTZ, 2014; SCARPA et al., 2017; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2006; WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

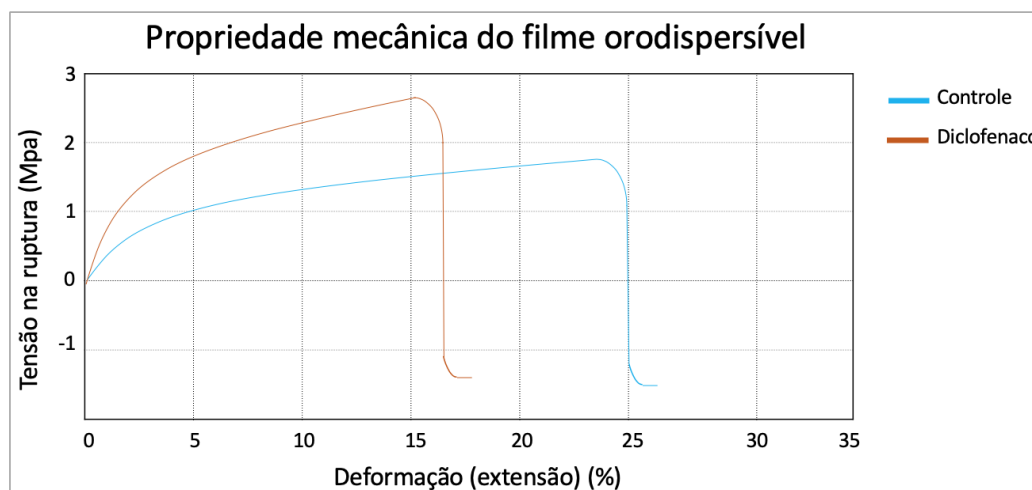
A figura 14 representa a deformação do filme orodispersível controle e do filme contendo diclofenaco em resposta da tensão à qual os materiais foram submetidos.

A média das seis réplicas submetidas ao ensaio de tensão na ruptura do filme orodispersível controle foi de 1,850 ( $\pm$  0,408) Mpa, enquanto para o filme orodispersível contendo diclofenaco foi de 2,100 ( $\pm$  0,305) MPa.



A média de deformação, resultado do ensaio de tração das seis réplicas do filme orodispersível controle foi de 25,15 ( $\pm 3,24$ ) %, enquanto o filme orodispersível contendo diclofenaco foi de 16,22 ( $\pm 5,97$ ) %.

A média das réplicas submetidas ao ensaio do módulo de elasticidade do filme controle foi de 71,37 ( $\pm 27,17$ ) % enquanto o filme orodispersível contendo diclofenaco alcançou a média de 73,36 ( $\pm 29,25$ ) %.

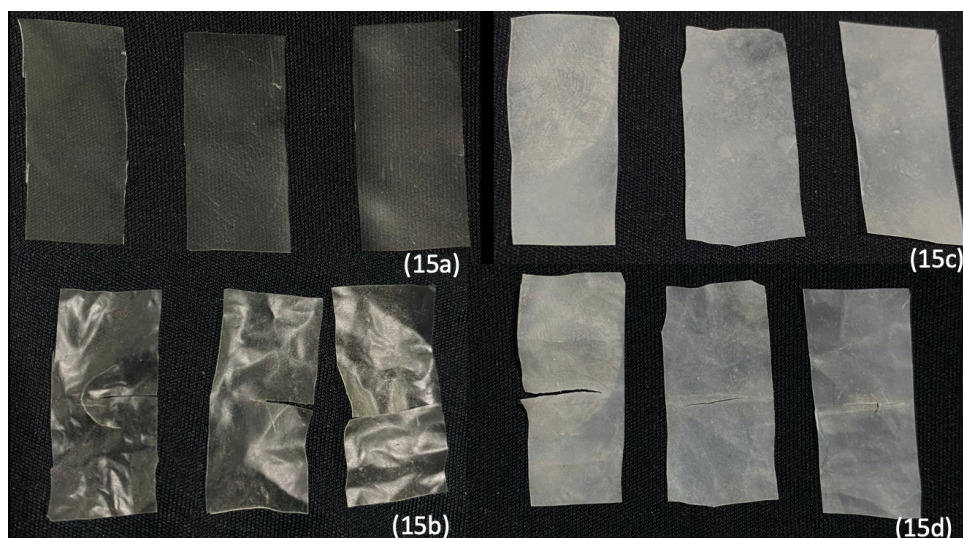


**Figura 14** - curva de tensão e deformação (Fonte: DO AUTOR)

A figura 15a representa a triplicata da amostra controle que foi submetida ao ensaio de resistência à dobra, na figura 15b, observa-se a representação da forma física da triplicata ao término do ensaio. A figura 15c representa a triplicata da amostra diclofenaco que foi submetida ao ensaio de resistência à dobra, na figura 15d, observa-se a representação física da triplicata ao término do ensaio. Conforme observado na imagem 15b e 15d observa-se avarias com uma trinca no centro da estrutura do filme orodispersível.

Em um comparativo com achados na literatura, demonstrou-se que para um filme ser considerado de bom à excelente na capacidade de resistir à dobra manual, o material não pode apresentar trincas entre 200 à 300 dobras aplicadas de forma delicada (KHURANA; AHUJA; KHAR, 2000; MUKHERJEEAND; BHARATH, 2013; PATEL; PRAJAPATI; PATEL, 2007). Para o presente trabalho, adaptou-se os testes conhecidos, de modo a aplicar uma rigorosa pressão contra cada dobra durante o ensaio, até danificar-se a estrutura do filme com corte ou trinca. Os resultados se mostraram positivos, uma vez que o filme orodispersível controle resistiu à 294 ( $\pm 4$ ) dobras enquanto o filme orodispersível contendo diclofenaco resistiu à 293 ( $\pm 3$ )

dobras. Os resultados indicam que os filmes atendem a exigência da média de excelência das 300 dobras sugeridas pela literatura.



**Figura 15** – aspecto visual do filme orodispersível controle e diclofenaco antes e após ensaio de resistência à dobra (Fonte: DO AUTOR)

Os resultados alcançados em testes de propriedade mecânica de filmes orodispersíveis na literatura, produzidos via extrusão à quente, demonstraram que o material obtido com fármaco incorporado gerou propriedades mecânicas peculiares como menor resistência à tração e maior porcentagem de alongamento se comparado ao filme controle do mesmo método (LOW et al., 2013). Os resultados do presente trabalho demonstram que a metodologia escolhida para a produção do filme orodispersível, retrata características semelhantes ao filme produzido por extrusão à quente, com diferencial de um baixo custo operacional associado ao filme produzido pelo processo de geleificação usando forno de micro-ondas.

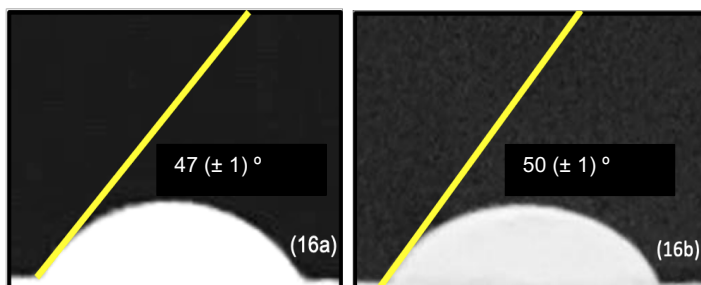
### **5.8. Determinação do ângulo de contato com a água**

A figura 16a e 16b representa o ensaio de ângulo de contato com a água da amostra controle e da amostra diclofenaco, respectivamente. Observa-se nesta figura o grau de hidrofiliabilidade do filme produzido. A alta afinidade da água com o amido favorece o intumescimento. Sendo um agente facilitador do metabolismo do filme orodispersível na mucosa oral, o que confere uma propriedade vantajosa ao filme orodispersível desenvolvido (LAWAL; ADEBOWALE, 2005).

O ângulo de contato refere-se ao ângulo da superfície de um líquido ao entrar em contato com um determinado material. O valor do ângulo de contato depende

principalmente da relação que existe na aderência da água à superfície que está sendo avaliada, considera-se um material totalmente hidrofílico quando o ângulo de contato for igual a  $0^\circ$ , predominantemente hidrofílico ao atingir ângulos inferiores a  $90^\circ$ , predominantemente não hidrofílico ao atingir ângulos entre  $90^\circ$  a  $180^\circ$  (LUZ, RIBEIRO, PANDOLFELLI, 2008).

Na figura 16, observa-se a hidrofilicidade do filme orodispersível controle (16a) e diclofenaco (16b), com ângulos de contato de  $47 (\pm 1)^\circ$  e  $50 (\pm 1)^\circ$ , respectivamente. A presença do fármaco leva ao aumento dos sólidos na amostra diclofenaco, este é o fator responsável pela diferença entre a resultante dos ângulos de contato com a água das amostras. Os resultados obtidos demonstram a predominância hidrofílica do filme orodispersível, um fato viável, visto que o intumescimento do amido contido na formulação depende da habilidade hidrofílica apresentada, a etapa seguinte ao intumescimento é a degradação do filme, o que atinge a proposta do sistema de liberação orodispersível.



**Figura 16** – ângulo de contato com a água do filme orodispersível controle e contendo diclofenaco (Fonte: DO AUTOR).

## **6. CONCLUSÃO**

Os filmes orodispersíveis oferecem vantagens sobre as formas farmacêuticas de dosagens orais convencionais. Eles proporcionam comodidade aos pacientes com queixas de disfagia, inacessibilidade à água, náuseas e o sabor amargo das drogas. A facilidade de administração de filmes orodispersíveis pode melhorar a adesão ao tratamento farmacológico desta população. O desenvolvimento do filme orodispersível, conforme apresentado neste trabalho, contempla um baixo custo operacional de fabricação que pode acontecer em escala industrial. O filme orodispersível é uma tecnologia promissora para incorporação de fármacos, de diversos tipos, como medicamentos alopáticos, fitoterápicos, nutracêuticos ou homeopáticos. Os benefícios alcançados pela administração do filme orodispersível contemplam a utilização humana e veterinária, por conta da segurança e estabilidade durante todo o tratamento, mas principalmente quanto à facilidade de administração. A nacionalização do filme orodispersível traz benefícios econômicos tanto para a indústria como para a farmácia de manipulação. O reflexo desta forma de produção e apresentação de fármacos, influencia diretamente a saúde da população de forma positiva.

## REFERÊNCIAS

- ABRUZZO, A. *et al.* Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. **Carbohydrate polymers**, v. 87, n. 1, p. 581-588, 2012.
- ADAMS, R. H. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 8ª. edição, 2003.
- ALI, M.S.; VIJENDAR, C.D. Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of diazepam. **Journal of pharmacovigilance**, v. 4, n 3, 2016.
- ALMEIDA, N.M.G.; LOPES, T.J.; CHAUD, M.V. Desenvolvimento de uma formulação de cloridrato de metoclopramida sob a forma de filme hidrogelatinoso. **Rev Bras Farm**, v. 93, n. 1, p. 114-119, 2012.
- ALVES, A.C.L.; GRANDE, R.; CARVALHO, A.J.F. Thermal and Mechanical Properties of Thermoplastic Starch and Poly (Vinyl Alcohol-Co-Ethylene) Blends. **Journal of Renewable Materials**, v. 7, n. 3, p. 245-252, 2019.
- ARORA, L.; CHAKRABORTY, T. A review on new generation orodispersible films and its novel approaches. **IAJPA**, v. 7, n. 1, p. 7451-70, 2017.
- ARRUDA, P.V. de; RODRIGUES, R.C.L.B.; FELIPE, M.G.A. Glicerol: um subproduto com grande capacidade industrial e metabólica. **Revista Analytica**, v. 26, p. 56-62, 2007.
- ARYA, A.; CHANDRA, A.; SHARMA, V.; PATHAK, K. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. **International Journal of ChemTech Research**, v. 2, n. 1, p. 576-583, 2010.
- BALA, R.; KHANNA, S.; PAWAR, P.; ARORA, S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. **International journal of pharmaceutical investigation**, v. 3, n. 2, p. 67, 2013.
- BAUER, W.; WESTFALL, G. D.; DIAS, H. **Física para Universitários-Mecânica**. AMGH Editora, 2012.
- BANWELL, C.N.; MCCASH, E. **Fundamentals of molecular spectroscopy**. New York: McGraw-Hill, 1994.
- BARBOSA, G.P. **Química Analítica: Uma Abordagem Qualitativa e Quantitativa**. Saraiva Educação SA, 2014.
- BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y.J.K.; LIMA, D.P. Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. **Química Nova**, v. 34, n. 2, p. 306-319, 2011.
- BHYAN, B. *et al.* Orally fast dissolving films: innovations in formulation and technology. **Int J Pharm Sci Rev Res**, v. 9, n. 2, p. 9-15, 2011.

BILBAO-SANS, C; BUTLER, M; WEAVER, T; VENT, J. Wheat starch gelatinization under microwave irradiation and conduction heating. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 2, p. 224-232, 2007.

BISHARAT, L.; BARKER, S.A.; NARBAD, A.; CRAIG, D.Q.M. In vitro drug release from acetylated high amylose starch-zein films for oral colon-specific drug delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 556, p. 311-319, 2019.

BISHOP, M. L.; FODY, E. P.; SCHOEFF, L. **Química Clínica: Princípios, Procedimentos, Correlações**. 5ª edição. Manole, 2009.

BOATENG, J.S.; MATTHEWS, K.H.; AUFFRET, A.D.; et al. In vitro drug release studies of polymeric freeze-dried wafers and solvent-cast films using paracetamol as a model soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 378, n. 1-2, p. 66-72, 2009.

BOATENG, J.S.; AUFFRET, A.D.; MATTHEWS, K.H.; et al. Characterisation of freeze-dried wafers and solvent evaporated films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. **International journal of pharmaceutics**, v. 389, n. 1-2, p. 24-31, 2010.

BRASIL, M.S. **Farmacopéia brasileira – volume 1**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2010.

BRASIL, M.S. **Farmacopéia brasileira – volume 2**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2010.

BRASIL, M.S. **Farmacopéia brasileira – 2º suplemento – 5ª edição**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2017.

BRASIL, M.S. **Farmacopéia brasileira – monografias**. 6ª edição – volume II. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2019.

BRUNTON, L.L; CHABNER B.A.; KNOLLMANN, B.C. Goodman & Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012.

CAI, X.J.; MESQUIDA, P.; JONES, S.A. Investigating the ability of nanoparticle-loaded hydroxypropyl methylcellulose and xanthan gum gels to enhance drug penetration into the skin. **International journal of pharmaceutics**, v. 513, n. 1-2, p. 302-308, 2016.

CALLAM, C.S.; SINGER, S.J.; LOWARY, T. L.; HADAD, C. M. Computational analysis of the potential energy surfaces of glycerol in the gas and aqueous phases: Effects of level of theory, basis set, and solvation on strongly intramolecularly hydrogen-bonded systems. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 47, p. 11743-11754, 2001.

CARVALHO, A.J.F.; JOB, A.E.; ALVES, N.; CURVELO, A.A.S.; GANDINI, A. Thermoplastic starch/natural rubber blends. **Carbohydrate Polymers**, v. 53, n. 1, p. 95-99, 2003.

CARVALHO, A.J.F. Starch: major sources, properties and applications as thermoplastic materials. In: **Monomers, polymers and composites from renewable resources**. Elsevier, chapter 15, p. 321-342, 2008.

CARVALHO, A.J.F.; TROVATTI, E. Biomedical applications for thermoplastic starch. **Biodegradable and Biobased Polymers for Environmental and Biomedical Applications**, p. 1-24, 2016.

CANDY, D.C.; EDWARDS, D.; GERAINT, M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE+ E) followed by a double-blind comparison of PEG+ E versus lactulose as maintenance therapy. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 43, n. 1, p. 65-70, 2006.

CHAN, S.Y.; GOH, F.C.; LAU, J. Y.; TIEW, Y. C.; BALAKRISHNAN, T. Rice starch thin films as a potential buccal delivery system: effect of plasticiser and drug loading on drug release profile. **International journal of pharmaceutics**, v. 562, p. 203-211, 2019.

CILURZO, F. *et al.* Fast dissolving films made of maltodextrins. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, n. 3, p. 895-900, 2008.

COMPRI-NARDY, M. B.; STELLA, M. B.; OLIVEIRA, C. **Práticas de laboratório de bioquímica e biofísica: uma visão integrada**. Guanabara Koogan, 2009.

COUNCIL OF EUROPE. EUROPEAN PUBLIC HEALTH COMMITTEE; EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION. **European pharmacopoeia 7.4**. Strasbourg, 2012

CORRADINI, E.; CARVALHO, A.J.F.; CURVELO, A.A.S.; AGNELLI, J.A.M.; MATTOSO, L.H.C. Preparation and characterization of thermoplastic starch/zein blends. **Materials Research**, v. 10, n. 3, p. 227-231, 2007.

CRAM, A. *et al.* Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. **International journal of pharmaceutics**, v. 365, n. 1-2, p. 1-3, 2009.

DA ROZ, A. L.; CARVALHO, A. J. F.; GANDINI, A.; CURVELO, A. A. S. The effect of plasticizers on thermoplastic starch compositions obtained by melt processing. **Carbohydrate Polymers**, v. 63, n. 3, p. 417-424, 2006.

DENARDIN, C.C.; SILVA, L.P. Estrutura dos grânulos de amido e sua relação com propriedades físico-químicas. **Ciência Rural**, v. 39, n. 3, p. 945-954, 2009.

DEORE, U.V.; MAHAJAN, H.S. Isolation and characterization of natural polysaccharide from Cassia Obtusifolia seed mucilage as film forming material for drug delivery. **International journal of biological macromolecules**, v. 115, p. 1071-1078, 2018.

DINGE, A.; NAGARSENKER, M. Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity. **Aaps Pharmscitech**, v. 9, n. 2, p. 349-356, 2008

DIXIT, R.P.; PUTHLI, S.P. Oral strip technology: overview and future potential. **Journal of controlled release**, v. 139, n. 2, p. 94-107, 2009.

DOMENE, S.M.A. **Técnica Dietética: Teoria e Aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.

DYREK, K.; BIDZINSKA, E.; ŁABANOWSKA, M.; FORTUNA, T.; PRZETACZEK, I.; PIETRZYK, A. EPR study of radicals generated in starch by microwaves or by conventional heating. **Starch-Stärke**, v. 59, n. 7, p. 318-325, 2007.

FAN, D.; MA, W.; WANG, L.; HUANG, J.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; CHEN, W. Determination of structural changes in microwaved rice starch using Fourier transform infrared and Raman spectroscopy. **Starch-Stärke**, v. 64, n. 8, p. 598-606, 2012.

FAN, D.; MA, S.; WANG, L.; ZHAO, H.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; CHEN, W. <sup>1</sup>H NMR studies of starch–water interactions during microwave heating. **Carbohydrate polymers**, v. 97, n. 2, p. 406-412, 2013.

FAN, D.; LIU, Y.; HU, B.; LIN, L.; HUANG, L.; WANG, L.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; CHEN, W. Influence of microwave parameters and water activity on radical generation in rice starch. **Food chemistry**, v. 196, p. 34-41, 2016.

FASIS, B.D; RODRIGUEZ, F; RAMSAY, B.A. **POLYMER COMPOSITIONS CONTAINING THERMOPLASTIC STARCH**. Depositante: Polyvalor Societe en Commandite. US 6,605,657B1. Depósito da patente: 27 dez. 1999. Concessão: 12 ago. 2003.

FERREIRA, A.O. **Guia prático da farmácia magistral**. Juiz de fora: Pharmabooks editora, 2ª edição. Juiz de Fora, 2002.

GAISFORD, S.; VERMA, A.; SAUNDERS, M.; ROVALL, P.G. Monitoring crystallisation of drugs from fast-dissolving oral films with isothermal calorimetry. **International journal of pharmaceutics**, v. 380, n. 1-2, p. 105-111, 2009.

GARSUCH, V.; BREITKREUTZ, J. Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 4, p. 539-545, 2010

GIRI, T.K.; PARVEEN, N.; THAKUR, D.; ALEXANDER, A.A.; BADWAIK, H.; DULAL, K.T. In vitro Evaluation of Commercially Available Enteric Coated Tablet Containing Diclofenac Sodium. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**. v. 3, n. 2, p. 875-881. 2012.



GORLE, A.P.; GATTANI, S. G. Development and evaluation of ocular drug delivery system. **Pharmaceutical development and technology**, v. 15, n. 1, p. 46-52, 2010.

GRIFFITHS, P.R.; HASETH, J.A. **Fourier transform infrared spectrometry**. John Wiley & Sons, 2007.

HOFFMANN, E. M.; BREITENBACH, A.; BREITKREUTZ, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, n. 3, p. 299-316, 2011.

HSU, C.P.S. **Infrared Spectroscopy**: handbook of instrumental techniques for analytical chemistry. Virginia: Prentice Hall PTR (ECS Professional), v 249, 1997.

JAMRÓZ, W.; KUREK, M.; ŁYSZCZARZ, E.; SZAFRANIEC, J.; KNAPIK-KOWALCZUK, J.; SYREK, K.; PALUCH, M.; JACHOWICZ, R. 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. **International journal of pharmaceutics**, v. 533, n. 2, p. 413-420, 2017.

KANGARLOU, S.; HARIRIAN, I.; GHOLIPOUR, Y. Physico-mechanical analysis of free ethyl cellulose films comprised with novel plasticizers of vitamin resources. **International journal of pharmaceutics**, v. 356, n. 1-2, p. 153-166, 2008.

KARKI, S.; K. HYEONGMIN, K.; KIM, H.; NA, S.J.; SHIN, D.; K. JO, K.; LEE, J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 5, p. 559-574, 2016.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. **asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 6, p. 487-497, 2017.

KENDALL, D.S. **Infrared Spectroscopy of Coatings**. In Coatings Technology Handbook. Taylor & Francis Group, 2006.

KHURANA, R.; AHUJA, A.; KHAR, R. K. Development and evaluation of mucoadhesive films of miconazole nitrate. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 6, p. 449-453, 2000.

KOLAND, M.; CHARYULU, R.N.; PRABHU, P. Mucoadhesive films of losartan potassium for buccal delivery: Design and characterization. **Indian J Pharm Educ Res**, v. 44, n. 4, p. 315-23, 2010.

KONG, J.; YU, S. Fourier transform infrared spectroscopic analysis of protein secondary structures. **Acta biochimica et biophysica Sinica**, v. 39, n. 8, p. 549-559, 2007.

KLUG, W.S.; CUMMINGS, M.R.; SPENCER, C. A.; PALADINO, M. A. **Conceitos de Genética**. ArtMed, 2010.

LANDOVÁ, H.; VETCHÝ, D. Evaluation of the influence of formulation and process variables on mechanical properties of oral mucoadhesive films using multivariate data analysis. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

LAOHAKUNJIT, N.; NOOMHORM. A. Effect of plasticizers on mechanical and barrier properties of rice starch film. **Starch-Stärke**, v. 56, n. 8, p. 348-356, 2004.

LAWAL, O. S.; ADEBOWALE, K. O. Physicochemical characteristics and thermal properties of chemically modified jack bean (*Canavalia ensiformis*) starch. **Carbohydrate Polymers**, v. 60, n. 3, p. 331-341, 2005.

LIEW, K. B.; TAN, Y. T.; PEH, K. K. Characterization of oral disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. **Aaps Pharmscitech**, v. 13, n. 1, p. 134-142, 2012.

LIN, S.; WANG, S. Advances in simultaneous DSC–FTIR microspectroscopy for rapid solid-state chemical stability studies: some dipeptide drugs as examples. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, n. 5, p. 461-478, 2012.

LOENING-BAUCKE, V.; KRISHNA, R.; PASHANKAR, D.S. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for the treatment of functional constipation in infants and toddlers. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 39, n. 5, p. 536-539, 2004.

LONDHE, V. Y.; UMALKAR, K. B. Formulation development and evaluation of fast dissolving film of telmisartan. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 74, n. 2, p. 122-126, 2012.

LUZ, A.P.; RIBEIRO, S.; PANDOLFELLI, V.C. Artigo revisão: Uso da molhabilidade na investigação do comportamento de corrosão de materiais refratários. **Cerâmica**, v. 54, n. 330, p. 174-183, 2008.

LOW, A.Q.J. *et al.* Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. **International journal of pharmaceuticals**, v. 455, n. 1-2, p. 138-147, 2013.

MAGALHÃES, H.M.; BOELTER, R.; SILVA, A.M. **Elementos de farmacologia veterinária**. 3ª ed, pag 14-17. Porto Alegre: Sulina. 1985

MAHAJAN, A.; CHHABRA, N.; AGGWARWAL, G. Formulation and characterization of fast dissolving buccal films: A review. **Der Pharmacia Lettre**, v. 3, n. 1, p. 152-165, 2011.

MALI, S.; GROSSMANN, M.V.E., GARCÍA, M.A., MARTINO, M M.; ZARITZKY, N.E. Barrier, mechanical and optical properties of plasticized yam starch films. **Carbohydrate Polymers**, v. 56, n. 2, p. 129-135, 2004.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MASHRU, R.C.; SUTARIYA, V.B.; SANKALIA, M.G.; PARIKH, P.P. Development and evaluation of fast-dissolving film of salbutamol sulphate. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 31, n. 1, p. 25-34, 2005.

MATTOS, E.C.; VIGANÓ, I.; DUTRA, R. C. L.; DINIZ, M. F.; IHA, K. Aplicação de metodologias FTIR de transmissão e fotoacústica à caracterização de materiais altamente energéticos: parte II. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 722-728, 2002.

MCEVOY, G.K. *et al.* **AHFS Drug Information 2011**. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. 2011.

MONTANHA, F.P.; AZEVEDO, M.G.P. ADMINISTRAÇÃO MEDICAMENTOSA: Vantagens e desvantagens das diferentes vias. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, ano XI, n. 20. 2013.

MORETTO, L.D.; MASTELARO, Rosana. **Manual das Denominações Comuns Brasileiras**. São Paulo: SINDUSFARMA, 2013.

MUJORIYA, Rajesh *et al.* A review on study of buccal drug delivery system. **Inn Syst Design Eng**, v. 2, n. 3, p. 1-13, 2011.

MUKHERJEE, D.; BHARATH, S. Design and characterization of double layered mucoadhesive system containing bisphosphonate derivative. **International Scholarly Research Notices**, v. 19, p 604–690, 2013.

NAGAR, P.; CHAUHAN, I.; YASIR, M. Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films. **Drug invention today**, v. 3, n. 12, p. 280-289, 2011.

NAIK T. S.; KHSLE, A.; H. KANEKAR, H. Evaluation of mouth dissolving films: physical and chemical method. **Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res**, v. 4, p. 62-65, 2014.

NALLURI, B.N.; SRAVANI, B.; ANUSHA, V.S.; SRIBRAMHINI, R.; MAHESWARI, K.M. Development and evaluation of mouth dissolving films of sumatriptan succinate for better therapeutic efficacy. **Journal of applied pharmaceutical science**, v. 3, n. 8, p. 161, 2013.

NAVEED, S; QAMAR, F. UV spectrophotometric assay of diclofenac sodium available brands. **Journal of Innovation in Pharmaceuticals and Biological Science**, v. 1, n. 3, p. 92-96, 2014.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

NELSON, D. L; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NISHIGAKI, M.; KAWAHARA, K.; NAWA, M.; FUTAMURA, M.; NISHIMURA, M.; MATSUURA, K.; KITAICHI, K.; KAWAQUCHI, Y.; TSUKIOKA, T.; YOSHIDA, K.; ITOH, Y. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: clinical usefulness. **International journal of pharmaceutics**, v. 424, n. 1-2, p. 12-17, 2012.

NISHIMURA, M. et al. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. **International journal of pharmaceutics**, v. 368, n. 1-2, p. 98-102, 2009.

ORLU, M; RANMAL, S.R.; SHENG, Y.; TULEU, C.; SEDDON, P. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. **Drug Delivery**, v. 24, n. 1, p. 1243-1248, 2017.

OZALTIN, K.; POSTINOKOV, P.S.; TRUSOVA, M.E.; SEDLARİK, V.; DIMARTINO, A. Polysaccharides based microspheres for multiple encapsulations and simultaneous release of proteases. **International journal of biological macromolecules**, v. 132, p. 24-31, 2019.

Pagliaro, M.; Rossi, M.; **The Future of Glycerol - New Usages for a Versatile Raw Material**. Cambridge:RSC Publishing, 2008.

PARK, C.; HAN, S.; SEO, P.; YOUE, W.; KIM, Y.; CHOI, S.; KIM, N.; LEE, S. Property comparison of thermoplastic starch reinforced by cellulose nanofibrils with different chemical compositions. **BioResources**, v. 14, n. 1, p. 1564-1578, 2019.

PASHANKAR, D.S.; BISHOP, W.P.; LOENING-BAUCKE, V. Long-term Efficacy of Polyethylene Glycol 3350 for the Treatment of Chroni Constipation in Children with and without Encopresis. **Clinical pediatrics**, v. 42, n. 9, p. 815-819, 2003.

PATEL, V.M.; PRAJAPATI, B.G.; PATEL, M.M. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. **Acta pharmaceutica**, v. 57, n. 1, p. 61-72, 2007.

PAWAR, D.; BUTLE, S. DEVELOPMENT OF FORMULATION AND EVALUATION OF GARLIC ORODISPERSIBLE FILMS. **International Research Journal Of Pharmacy**. v.9, n 11, p. 145-155. 2018.

PHASATE, P; CHAVAN, V; TRIBHUVAN, N; PADAMWAR, P. Mouth dissolving film: A novel approach to delivery of lisinopril. **International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)**, v. 6, n. 2, p. 398-405, 2015.

PHILLIPPI, S.T. **Nutrição e Técnica Dietética**. São Paulo: Manole, 2003.

PIMENTEL, M.F.; NETO, B.B. Calibração: uma revisão para químicos analíticos. **Química Nova**, v. 19, n. 3, p. 268-277, 1996.

PREIS, M.; WOERTZ, C.; KLEINEBUDDE, P.; BREITKREUTZ, J. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. **Expert opinion on drug delivery**, v. 10, n. 9, p. 1303-1317, 2013.

PREIS, M.; KNOP, K.; BREITKREUTZ, J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. **International journal of pharmaceutics**, v. 461, n. 1-2, p. 22-29, 2014.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.; LOBO, J.S. TECNOLOGIA FARMACÊUTICA. 6ª edição – volume 1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.

PRODDUTURI, S.; MANEK, R.; KOLLING, W.; STODGHILL, S.; REPKA, M. Solid-state stability and characterization of hot-melt extruded poly (ethylene oxide) films. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 94, n. 10, p. 2232-2245, 2005.

RATHI, V. et al. A BRIEF REVIEW ON ORAL FILM TECHNOLOGY. **International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy**, v. 2, n. 4, 2011.

REES, J.L.; ENGER, W.P.; EMMERICH, H.S. **COMPOSITIONS AND METHODS FOR MANUFACTURING THERMOPLASTIC STARCH BLENDS**. Depositante: Biotec Biologische & Naturverpackungen GmbH. US 6,235,816B1. Depósito da patente: 27 out. 1999. Concessão: 22 maio 2001.

REKHA, M.R.; SHARMA, C.P. Pullulan as a promising biomaterial for biomedical applications: a perspective. **Trends Biomater Artif Organs**, v. 20, n. 2, p. 116-121, 2007.

RUSSEL, J. B. **Química Geral**. 2ª ed. São Paulo: Makron Books, 2006.

SABBA, M.W.; HANNA, D.H.; ELELLA, M.H.A.; MOHAMED, R.R. Encapsulation of bovine serum albumin within novel xanthan gum based hydrogel for protein delivery. **Materials Science and Engineering: C**, v. 94, p. 1044-1055, 2019.

SALAMANCA, C.H.; YARCE, C.J.; MORENO, R.A.; PRIETO, V.; RECALBE, J. Natural gum-type biopolymers as potential modified nonpolar drug release systems. **Carbohydrate polymers**, v. 189, p. 31-38, 2018.

SCARPA, M.; STEGEMANN, S.; HSIAO, W.K.; PICHLER, H.; GAISFORD, S.; BRESCIANI, M.; PAUDEL A.; ORLU, M. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. **International journal of pharmaceutics**, v. 523, n. 1, p. 327-335, 2017.

SENEL, S. *et al.* Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 193, n. 2, p. 197-203, 2000.

SHIMAZU, A.A.; MALI, S.; GROSSMANN, M.V.E. Efeitos plastificante e antiplastificante do glicerol e do sorbitol em filmes biodegradáveis de amido de mandioca. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 28, n. 1, p. 79-88, 2007.

SHIMODA, H. *et al.* Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 3, p. 361-365, 2009.

SHUKLA, D. et al. Mouth dissolving tablets I: An overview of formulation technology. **Scientia Pharmaceutica**, v. 77, n. 2, p. 309-326, 2009.

SIDDIQUI, M.N.; GARG, G.; SHARMA, P.K. A short review on "a novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents". **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 6, p. 291-303, 2011.

SIEVENS-FIGUEROA, L. *et al.* Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 496-508, 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SIVAIAH, K.; KUMAR, K.N.; NARESH, V.; BUDDHUDU. S. Structural and optical properties of Li<sup>+</sup>: PVP & Ag<sup>+</sup>: PVP polymer films. **Materials Sciences and Applications**, v. 2, n. 11, p. 1688, 2011.

SKOOG, D. A., DONALD, F. W. HOLLER, STANLEY C. **Fundamentos de Química Analítica**. Tradução da 9ª edição norte-americana, 2ª edição nacional. Cengage Learning Editores, 2015.

SMART, J.D. Buccal drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 2, n. 3, p. 507-517, 2005.

SULTANA, T; SOHEL, D; KAWSAR, H; BANOO, R. In Vitro Dissolution Study and Assay of Diclofenac Sodium from Marketed Solid Dosage form in Bangladesh. **J Bioanal Biomed**, v. 9, p. 118-122, 2017.

TEIXEIRA, E.M.; DA ROZ, A.L.; CARVALHO, A.J.F.; CURVELO, A.A.S. The effect of glycerol/sugar/water and sugar/water mixtures on the plasticization of thermoplastic cassava starch. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 4, p. 619-624, 2007.

TEIXEIRA, M. A.V; CIACCO, C. F.; TAVARES, D. Q.; BONEZZI, A. N. Ocorrência e caracterização do amido resistente em amidos de milho e de banana. **Food Science and Technology**, v. 18, n. 2, p. 246-246, 1998.

TROVATTI, E; SILVA, N H C S; DUARTE, I F; ROSADO, C F; ALMEIDA, I F; COSTA, P; FREIRE, C S R; SILVESTRE, A J D; PASCOAL NETO, C. Biocellulose membranes as supports for dermal release of lidocaine. **Biomacromolecules**, v. 12, n. 11, p. 4162-4168, 2011.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 29, **National Formulary 24**, US Pharmacopeial Convention, Rockville 2006.

VISSER, J.C. Orodispersible films as pharmacy preparations: Let's get flexible. [Groningen]: **Rijksuniversiteit Groningen**. 232 p, 2017.

VOSKUIJL, W. *et al.* PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. **Gut**, v. 53, n. 11, p. 1590-1594, 2004.

WASILEWSKA, K.; WINNICKA, K. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. **Acta Pharmaceutica**, v. 69, n. 2, p. 155-176, 2019.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILLIAMS, D.H. **Spectroscopic methods in organic chemistry**. - 5th ed., London: McGraw-Hill, 1995.

ZHOU, C. H.; BELTRAMINI, J. N.; FAN, Y. X.; LU, G. Q. Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 3, p. 527-549, 2008.