

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE FARMÁCIA**

**DAVID VITOR DA SILVA ANJOS
LANDERSON LUCAS RODRIGUES CORREIA
CAMILA ROMÃO DA SILVA**

**FILMES ORODISPERSÍVEIS COMO ALTERNATIVA PARA LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE FÁRMACOS**

**RECIFE
2021**

**DAVID VITOR DA SILVA ANJOS
LANDERSON LUCAS RODRIGUES CORREIA
CAMILA ROMÃO DA SILVA**

**FILMES ORODISPERSÍVEIS COMO ALTERNATIVA PARA LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC I do Curso de Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Me. Jocimar da Silva Santos

RECIFE
2021

A599f

Anjos, David Vitor da Silva

Filmes orodispersíveis como alternativa para liberação controlada de fármacos. / David Vitor da Silva Anjos; Landerson Lucas Rodrigues Correia; Camila Romão da Silva. - Recife: O Autor, 2021

32 p.

Orientador: Me. Jocimar da Silva Santos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2021

1. Strip oral. 2. Muco adesão. 3. Casting. 4. Orodispersão. I. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 615

Dedicamos esse trabalho a todos os profissionais que assim como nós se dedicam a promover saúde e bem estar de forma universal, integral e equitativa. Não só isso, mas também aqueles que tiveram as suas vidas interrompidas decorrente a situações sanitárias de calamidade pública, dando fim aos seus legados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus por ter iluminado nosso caminho, dando-nos força, saúde e coragem, pela oportunidade de adquirir conhecimento e termos conseguido chegar até aqui. Foram anos de muito desgaste físico, psíquico e emocional, mas até aqui Deus tem nos ajudado. Somos gratos a esse trio de TCC, pois sem uma boa equipe não haveria essa comoção e junção de conhecimento. Ao nosso orientador, que por todo esse período de realização do TCC não hesitou em nos dar suporte integral, fazendo parte dessa história conosco. Aos diversos professores que passaram pelas salas da UNIBRA nos dez períodos do curso, que trouxeram enriquecimento e são os responsáveis por toda a bagagem acadêmica aprendida até aqui e que sempre nos encorajaram a continuar e nunca desistir. Aos amigos e familiares próximos que com incentivo e afeto nos ajudam indiretamente até chegar aqui. Em especial Cristiane Maria da Silva, Wilson Maximiano dos Anjos, Daniela Vitória da Silva Anjos, Hemilly Priscila Rodrigues Correia, Marlene José Rodrigues Pedra, Maria de Lourdes Romão, Wellington Viana, Maria Eduarda, Pedro Henrique que estiveram sempre presentes nos dando todo suporte emocional, financeiro, além de nos incentivarem nessa luta, e compreenderem a ausência em alguns momentos ao longo desses 5 anos.

“Talvez seja por isso que Deus nos fez crianças primeiro e nos colocou mais perto do chão, porque Ele sabe que é preciso cair muito e sangrar muito pra aprender essa simples lição. Você paga pelo que recebe, você é dono daquilo pelo que pagou... e mais cedo ou mais tarde, o que é seu volta pra casa, pra você.”

- Stephen King

RESUMO

A adesão ao tratamento de qualquer medicamento está atrelada às condições particulares de cada paciente. Se a escolha da via de administração e a forma farmacêutica não for a adequada, o sucesso da farmacoterapia não será atingido. A partir disso os filmes orodispersíveis de liberação controlada surgem no mercado farmacêutico para atingir as individualidades dos pacientes. O objetivo geral deste trabalho foi apresentar as características físico-químicas e aplicações farmacêuticas dos filmes orodispersíveis. Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa, a partir de artigos publicados de 2010 à 2021 alimentados em repositores confiáveis, nos idiomas inglês, espanhol e português. Para a produção dos filmes orodispersíveis se é observado na composição base, potencializadores de permeação, polímeros filmógenos, edulcorantes, plastificantes, estimuladores de saliva, espessantes, estabilizadores e desintegrantes. Existem, atualmente, várias formas, métodos e técnicas para chegar em um resultado favorável e eficiente de um filme orodispersível. A técnica utilizada é escolhida de acordo com a finalidade e o fármaco a ser empregado, a mais utilizada entre os formuladores é a técnica de evaporação de solvente (casting). A dificuldade de doses elevadas de princípio ativo se incorporarem com facilidade nas bases poliméricas, limitações técnicas como a padronização da espessura dos filmes orodispersíveis com o intuito de uniformizar as doses entre os mesmos, são exemplos de dificuldades encontradas em sua produção. O filme orodispersível é uma tecnologia que veio para facilitar, unificar, individualizar e melhorar a adesão terapêutica de vários pacientes para as mais diversas patologias e condições. Com a sua versatilidade na composição básica fica evidente a importância e relevância dessa forma farmacêutica.

Palavras-chave: Strip oral; Muco adesão; Casting; Orodispersão.

ABSTRACT

Adherence to the treatment of any medication is linked to the particular conditions of each patient. If the choice of the administration route and the pharmaceutical form is not adequate, the success of the pharmacotherapy will not be reached. From this, controlled-release orodispersible films appear in the pharmaceutical market to reach the individualities of patients. The general objective of this work was to present the physicochemical characteristics and pharmaceutical applications of orodispersible films. An integrative bibliographic review was carried out, based on articles published from 2010 to 2021 fed by reliable repositories, in English, Spanish and Portuguese. For the production of orodispersible films, permeation enhancers, film-forming polymers, sweeteners, plasticizers, saliva stimulators, thickeners, stabilizers and disintegrants are observed in the base composition. There are currently several ways, methods and techniques to achieve a favorable and efficient result of an orodispersible film. The technique used is chosen according to the purpose and the drug to be used, the most used among formulators is the solvent evaporation technique (casting). The difficulty of high doses of active principle being easily incorporated into polymer bases, technical limitations such as standardizing the thickness of orodispersible films in order to standardize the doses between them, are examples of difficulties encountered in its production. Orodispersible film is a technology that has come to facilitate, unify, individualize and improve the therapeutic adherence of several patients for the most diverse pathologies and conditions. With its versatility in the basic composition, the importance and relevance of this pharmaceutical form is evident.

Keywords: Oral strip; adhesion mucus; Casting; Orodispersion.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Sistema de liberação e fármacos.....	14
3.2 Adesão do paciente ao tratamento farmacológico.....	14
3.3 Absorção bucal de drogas.....	15
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	17
5 RESULTADOS E DICUSSÃO.....	18
5.1 Composição base dos filmes orodispersíveis.....	18
5.2 Técnicas utilizadas para a produção de filmes orodispersíveis.....	20
5.3 Controle de qualidade e estabilidade da formulação.....	22
5.4 Utilização do filme orodispersível.....	24
5.5 Perspectivas futuras.....	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
7 REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

Conforme Terré (2020) a disfagia é a denominação dada a dificuldade da passagem de alimentos e insumos no trajeto da cavidade oral para o estômago. Existem várias dificuldades e sintomas associados como a regurgitação, aspiração traqueobrônquica, dor retroesternal, pirose, rouquidão, soluço e odinofagia. Segundo Martín et al (2018) estima-se que, diferente de outras complicações, a disfagia seja um problema subdiagnosticado, por patologia preexistente, limitações relacionadas à idade ou até distúrbios mentais.

A adesão ao tratamento de qualquer medicamento está atrelada às condições dos pacientes a qual for indicado. Para que haja o efeito esperado é necessária uma intervenção medicamentosa para atingir o resultado desejado. Se a escolha da via de administração não for eficiente e adequada o tratamento não será concluído e o paciente não chegará ao resultado esperado, seja para cura ou tratamento paliativo de alguma patologia existente. Além disso, é necessário avaliar minuciosamente cada tipo de paciente individualmente, pois alguns podem apresentar alergias, intolerância ou incapacidade de deglutição dos comprimidos convencionais. Essas causas possuem os mais variados motivos, desde condições associadas ao valor do medicamento até efeitos como náuseas e vômitos (DE MATTOS LEME, 2020).

Os filmes orodispersíveis (FODs) tem sido desenvolvido amplamente, explorando diferentes propostas para sua utilização, como recobrimentos de sementes (VERCELHEZE et al, 2019), embalagens de alimentos (LUCENA et al, 2017), revestimentos comestíveis (ROMIO et al, 2017), e principalmente na área farmacêutica, inicialmente para o recobrimento de comprimidos (VILLANOVA; OREFICE; CUNHA, 2010), com objetivo de proteger o fármaco de condições agressivas do meio ambiente, tais como luz e umidade, e do microambiente fisiológico, além de aprimorar aspectos sensíveis como aparência e sabor, auxiliando a liberação do fármaco. Mas recentemente, o desenvolvimento de FODs tem chamado a atenção do setor industrial farmacêutico, e as primeiras pesquisas com esses filmes foram no combate ao mau hálito bucal, e a evolução desses filmes tem-se dado através da inclusão do fármaco com as mais diversas aplicações (BORGES et al, 2015).

A partir disso os FODs de dissolução rápida surgem no mercado farmacêutico como uma evolução científica para uma demanda crescente de pacientes das mais diversas patologias existentes. Diferente dos comprimidos convencionais, há muitas

vantagens que elevam o nível desta forma farmacêutica como: Flexibilização (tanto em ativos quanto em tratamento patológico), rapidez (alta dissolução oral) e integridade (sem efeito de primeira passagem e perda de ativos). Considerado como a primeira forma de FODs em meados dos anos 2000 surgiu o Listerine®, criado pela Pfizer e comercializado como enxaguante bucal, no qual foi utilizado uma cadeia de polímeros que formava um filme de ação antibacteriana. Além de plastificantes, corantes, estabilizadores e espessantes (TESCAROLLO et al, 2019).

A manipulação dos FODs confere uma exclusividade farmacêutica. Em sua utilização, seja patológica ou de tratamento bucal, a versatilidade traz um benefício único e exclusivo. Pois, é possível utilizar aromatizantes para um odor atrativo e flavorizantes para mascarar o gosto de determinados ativos, tornando o filme orodispersível aceitável para consumo em determinados grupos de pacientes (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011).

Em síntese este trabalho visa descrever as características dessa forma farmacêutica (FF) versátil que são os FODs, evidenciando as inovações presentes em suas novas formulações com o foco na melhoria da estabilidade. Discriminando os dados sobre a eficácia da FF e os estudos de aplicação terapêutica da mesma.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Apresentar as características físico-químicas e aplicações farmacêuticas de filmes orodispersíveis.

2.2 Objetivos específicos

- Relatar os mecanismos dos filmes orodispersíveis como sistema de liberação de fármacos;
- Destacar a importância do conhecimento técnico científico para a manipulação de filmes orodispersíveis;
- Relacionar a tecnologia dos filmes orodispersíveis e seu potencial de crescimento.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Sistema de liberação de fármacos

As terapias farmacológicas apresentam como fundamento farmacocinético a passagem da droga na corrente sanguínea até alcançar seu nível máximo de concentração, em seguida o mesmo entra em declínio, sendo necessária assim a administração de outra dose com a finalidade de renovar o nível da concentração. Ultrapassada a concentração da faixa terapêutica, a probabilidade deste nível conduzir a um nível tóxico é aumentada, do mesmo modo que concentrações inferiores a faixa é ineficaz, sendo assim, acarretando a não eficácia do tratamento proposto. Referindo-se ao sistema de liberação controlada de drogas, a concentração do fármaco deve-se manter contínua dentro da janela terapêutica, viabilizando o correto índice terapêutico ao paciente. Sendo assim, comparada aos métodos convencionais de administração de drogas o risco de efeitos colaterais e adversos são altamente diminuídos (BIZERRA; SILVA, 2016).

Com o passar dos anos muitas FFs foram testadas para proporcionar uma significativa melhoria nas mais diversas terapias e principalmente em doenças que acarretam pacientes de maneira crônica. Por isso, a indústria farmacêutica teve, ao longo dos anos, um grande investimento científico, tecnológico, econômico e de recursos humanos. Tudo isso visando a melhoria contínua nas terapias existentes e na expectativa de vida (CABRAL; PITA, 2015).

3.2 Adesão do paciente ao tratamento farmacológico

A farmacoterapia é a forma em que o paciente irá aderir ao tratamento para determinada finalidade. A adesão medicamentosa precisa seguir um conjunto de fatores, não apenas a obediência do paciente com o tratamento, mas as prescrições precisam ser compreendidas em sua totalidade. Além de deixar o paciente ciente dos possíveis efeitos colaterais, para que o mesmo entenda a importância em começar e terminar o tratamento. É de suma importância a adesão correta para que se alcance o objetivo da terapia, seja paliativa ou de cura total. Utilizando como exemplo os antibióticos, que são fármacos que combatem as mais diversas infecções microbianas. A não adesão nas doses e horas específicas pode causar resistência bacteriana e comprometer a saúde do paciente. Existem várias formas de se obter resistência bacteriana e uma delas é quando os microrganismos incrementam em seu DNA partes do fármaco combatente e adicionar ao seu genoma, gerando a resistência

para o antimicrobiano nas próximas populações de bactérias, ou seja, aquele fármaco não terá mais efeito combatente para aqueles microrganismos (DOS SANTOS et al, 2017).

Em outros casos, todas as receitas devem conter a posologia correta e diária para o paciente seguir, pois é através dessa recomendação que se deve administrar o medicamento. Caso o paciente ignore as recomendações de horários e doses uma gama de fatores pode comprometer o tratamento. Pois, para todo medicamento existe uma dose máxima e uma dose mínima de efeito. Se a dose máxima for ultrapassada há um grande risco de ocorrer uma reação tóxica, efeitos adversos descontrolados, desmaios e hepatotoxicidade (dano ao fígado por grandes reações químicas) (DRUMMOND; SIMÕES, ANDRADE, 2020).

Por outro lado, existe a janela terapêutica que é basicamente o intervalo entre as medicações e dosagem, que auxilia e controla o tempo de efeito dos medicamentos quando excedida, causa toxicidade, quando diminuída, não surtirá o efeito necessário. Além disso, é importante que o paciente respeite as horas, pois é nesses intervalos que o princípio ativo do fármaco fará o devido efeito ao chegar no receptor adequado, ao ponto de a cada dose atingir o objetivo final da farmacoterapia (CLARKE, 2016).

As reações adversas medicamentosas (RAM) têm como conceito o ato de efeitos indesejados e não esperados durante o tratamento medicamentoso ao paciente, essas reações podem se manifestar das mais diversas formas e modos como: enjoo, vômitos, cefaleia, diarreia, hemorragia, pápulas, pústulas, irritação cutânea, alergia, coceira, entre outras. A população idosa é a mais prevalente para esses casos, principalmente os hospitalizados, mas existem muitos casos em populações pediátricas também. Essas reações podem ocorrer pelas mais diversas razões, sejam elas alterações fisiológicas na farmacocinética, a velocidade em que ocorre a distribuição, absorção e eliminação da substância, e na farmacodinâmica, a forma como a droga se comporta e age no organismo. Deste modo, as reações adversas medicamentosas surgem para dificultar a adesão do tratamento, sendo assim, necessário uma excelente e eficaz avaliação pré terapêutica (LIMA et al, 2017).

3.3 Absorção bucal de drogas

Até alcançar a circulação sistêmica, o fármaco deve passar pelas membranas semipermeáveis das células presentes no corpo humano. Essas membranas tem por função inibir de forma seletiva a passagem de moléculas como as dos fármacos. Sua

composição é formada de uma camada lipídica biomolecular, sendo essa camada a responsável por estabelecer as características permeáveis da membrana. Existem quatro formas que permitem o fármaco atravessar a camada lipídica das células, por difusão passiva onde os fármacos saem de um meio com alta concentração para outro com baixa concentração, difusão passiva facilitada, que utilizam de moléculas transportadoras da membrana para se combinar e modo reversível com o fármaco (substrato) e criar o complexo transportador-substrato para assim entrar na célula, transporte ativo sendo o mesmo seletivo e sofrendo gasto de energia e por fim a pinocitose onde a própria célula engloba o fármaco presente no meio externo (CAVALHEIRO; COMARELLA, 2016).

A via bucal é uma das portas que pode ser utilizada para administração, disponibilizando o medicamento na gengiva, bochecha interna, palato mole e por baixo da língua. Desta forma, será atingida a circulação sistêmica de uma forma eficaz utilizando a mucosa como porta de entrada para o princípio ativo, excluindo o efeito de primeira passagem. Além disso, a mucosa bucal também tem utilidade para efeito local (por exemplo, comprimido bucal muco-adesivo de hidrocortisona para o tratamento de ulceração aftosa da boca). Algumas formas farmacêuticas usadas para esta via incluem comprimidos (como o proclorperazina usado para evitar o vômito) e goma de mascar (como a goma de nicotina para parar de fumar) (VAN DEN ANKER et al, 2018).

Uma das vantagens da absorção pré-gástrica (bucal, faríngea e esofágica) é a redução de forma eficaz do efeito de primeira passagem hepática, porque em comprimidos convencionais o fármaco é metabolizado, antes de atingir a circulação sistêmica e os devidos receptores, pelo fígado. Ou seja, uma grande parte do princípio ativo é perdido nesse processo. Algumas patologias como a disfagia, que é a dificuldade de deglutição, a via bucal surge como uma alternativa eficaz e precisa, não dependendo de água ou qualquer líquido para administração, facilitando a vida dos que utilizam esse meio de administração (VAN DEN ANKER et al, 2018).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Tratando-se de uma revisão bibliográfica integrativa, este trabalho utiliza pesquisas e levantamentos em diversos artigos da área de saúde presentes em repositores como pubmed, scielo, elsevier, scopus e o lilacs. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2010 à 2021, foram pesquisados nos idiomas inglês, espanhol e português. Os descritores booleanos utilizados para a pesquisa dos artigos foram and, or e not, somando às palavras-chave em português filmes orodispersíveis, strip oral e mucoadesão, em inglês orodispersible films, oral strip e mucoadhesion e no espanhol películas bucodispersables, tira oral e mucoadhesión.

Os critérios de inclusão foram os artigos completos, publicados e com evidente relevância como: tema, assuntos abordados, resultados favoráveis e diversidade para explanação do assunto em relação aos filmes orodispersíveis de liberação controlada, enquanto a exclusão foram artigos ambíguos, indefinidos, teses, dissertações, artigos que abordavam outras formulações de liberação bucal ou biofilmes de liberação controlada.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Composição base dos filmes orodispersíveis

Para a produção dos FODs se faz necessário o uso de componentes que contribuem para que a película polimérica seja formada. Em geral se é observado na composição base, potencializadores de permeação, polímeros filmógenos, edulcorantes, plastificantes, estimuladores de saliva, espessantes, estabilizadores e desintegrantes (KLIEMANN, 2010).

Os FODs podem ser formados a partir de biopolímeros, como proteínas e polissacarídeos que têm baixo impacto quando exposto ao meio ambiente (LOPES et al, 2020). São usados estes materiais devido suas cadeias longas serem capazes de produzir matrizes de forma contínua que, por sua vez, geram estrutura ao filme polimérico (MALI; GROSSMANN; YAMASHITA, 2010).

Temos como exemplo de polímeros filmógenos o pullulan, derivados de celulose, álcool polivinílico, polioxietileno, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de acrilatos, colágeno e outros polissacarídeos ou proteínas. Eles são empregados com a função de melhorar a solubilidade dos filmes, a flexibilidade, sensação palatável e sua hidrofília. Como requisitos básicos para a escolha do polímero empregue na formulação dos FODs temos, a capacidade de formação de filme, a biodisponibilidade em faixas de massa molecular diversas, biocompatibilidade, solubilidade em água e o tempo de dissolução dos filmes como descrito no quadro a seguir diferenciando os polímeros (KLIEMANN, 2010).

Quadro 1 - Tempos de dissolução de filmes produzidos por diferentes polímeros

Polímero	Tempo para dissolução do filme (segundos)
Pullulan	3
Carboximetilcelulose de sódio	5
Gelatina	5
Hipromelose	10
Pectina	45

Fonte: KLIEMANN, 2010

O Pullulan é um notório polímero utilizado na produção dos FODs, e por ter um tempo de dissolução diminuído é o mais utilizado entre os formuladores. Sua obtenção é a partir do fungo *Aureobasidium pullulans*, é um filmógenos muito solúvel em água, incolores, inodoros, insípidos, flexíveis, além de apresentar uma baixa permeabilidade a oxigênio e óleo. Embora esse polímero apresente importantes propriedades de

formação de filmes de desintegração rápida e não necessite de modificações químicas, o seu alto custo é fator limitante para sua aplicação. Uma das estratégias usadas para redução do custo dos filmes a partir desse polímero é misturá-lo com outros polímeros biocompatíveis de baixo custo, como a carmelose e o alginato (KLIEMANN, 2010).

Com relação aos plastificantes, seu uso é necessário para que o filme possua adequada maleabilidade, pois eles atuam reduzindo a rigidez da cadeia polimérica, além de trabalhar na diminuição da temperatura de transição vítrea do polímero. Em contrapartida, o uso inadequado de plastificante pode levar à produção de filmes com péssimas propriedades, além de afetar a taxa de absorção do fármaco. A definição do plastificante a ser usado é baseada em princípios de compatibilidade deste com o solvente, o polímero e outros adjuvantes que possam ser usados na formulação. Glicerina, propilenoglicol, derivados de ftalato, como o dimetiléter e o dibutilftalato, bem como derivados do ácido cítrico, a exemplo o citrato de tributila e trietila, triacetina, e óleo de mamona são exemplos de plastificantes comumente usados no desenvolvimento de filmes. Dentre estes, propilenoglicol pode apresentar problemas com relação a comprometer as propriedades organolépticas dos filmes, comprometendo assim a aceitação pelos pacientes. A concentração de uso em geral é calculada em 20% do peso do polímero seco a ser usado na formulação (KLIEMANN, 2010).

O uso de desintegrantes para filmes envolve a adição de adjuvantes de alta solubilidade em água, que sejam capazes de diminuir ainda mais o tempo de desintegração dos filmes. É preciso levar em conta que esses adjuvantes podem acabar interferindo na questão mecânica e organoléptica do filme, por isso devem ser usados com cautela. O uso de sacarídeos ou de plastificantes em concentrações maiores são opções na busca de melhores tempos de desintegração. Outra estratégia está na utilização de agentes estimuladores de saliva, voltados a uma diminuição do tempo de desintegração. Os ácidos empregados em produtos alimentícios, como o ácido cítrico e ascórbico, dentre outros, são bons exemplos de estimulantes salivares (BALA et al, 2013).

Vasta é a gama de componentes funcionais na produção dos FODs, e como descrito no quadro a seguir por Ferreira, Brandão e Raposo (2017), temos exemplos para essas funções:

Quadro 2 – Possíveis componentes para a produção dos FODs

Componentes	Exemplos
Insumo farmacêutico ativo	Diversas classes terapêuticas
Polímeros	Pullulan, goma xantana, maltodextrina
Plastificantes	Propilenoglicol, glicerina
Edulcorantes	Acesulfame k, sucralose e manitol
Agentes estimuladores de saliva	Ácido cítrico e ascórbico
Estabilizadores e espessantes	Goma xantana e goma carragena
Potencializadores de permeação	Mentol, sulfato de dextrano
Conservantes	Sorbato de potássio, parabenos

Fonte: FERREIRA, BRANDÃO e RAPOSO, 2017.

5.2 Técnicas utilizadas para produção de filmes orodispersíveis

Conforme SIRAJ et al 2019 existem, atualmente, várias formas, métodos e técnicas para chegar em um resultado favorável e eficiente de um filme orodispersível. A técnica utilizada é escolhida de acordo com a finalidade e o fármaco a ser empregado.

- Método de fusão: consiste numa mistura entre o fármaco e um carreador, no qual é auxiliado por um pistilo e um almofariz. A mistura deve ser aquecida (em temperatura controlada para não ocorrer a destruição do fármaco) até que seja atingida a completa fusão formando uma dispersão homogênea. Depois, é resfriada, pulverizada e peneirada (ROLIM et al, 2012);
- Método da evaporação de solvente (casting): Assim como o anterior, consiste numa mistura de fármaco e carreador, onde ambos serão dissolvidos com um mesmo solvente, essa mistura é evaporada sobre uma massa constante (PEREIRA et al, 2014);
- Liofilização: É uma técnica de secagem que consiste na mistura de um fármaco em um solvente onde ambos serão dissolvidos em um solvente comum. Depois, é feito o congelamento e a sublimação dessa mistura para chegar numa dispersão liofilizada (IBIAPINA et al, 2018);
- Método de solvente para fusão: Um solvente específico, de quantidade específica, é adicionado ao polietilenoglicol, fundido a uma temperatura que seja abaixo de 70°C. A escolha desse método deve ser para fármacos

termolábeis que tenham um alto ponto de fusão e com baixas dosagens terapêuticas (<50 mg) (ROLIM et al, 2012);

- Método da extrusão de fusão a quente: Assim como o anterior, é indicado para fármacos termolábeis. Consiste, também, na mistura do carreador e do fármaco que são processados em uma extrusora de rosca dupla que tem o papel de homogeneizar a mistura. Depois, é extrudada em várias formas como comprimidos, grânulos, pellets etc... (RECHARLA et al, 2017);
- Método de Amassamento: Uma mistura de carreador e fármaco é levemente umedecida com pouco solvente e amassada com um pistilo e um almofariz de vidro. Esse procedimento formará uma massa que deve ser peneirada para utilizar o produto obtido (RECHARLA et al, 2017);
- Método de moagem: Depois de fazer uma mistura de carreador e fármaco através de um misturador com uma velocidade controlada e específica, a mistura é levada para ser moída em um moinho de bolas (WILLAMS et al, 2013);
- Método do gotejamento: Obtendo-se uma mistura de carreador e fármaco líquida, é colocada em uma pipeta e depois goteja-se em uma placa para a produção desejada (CULPI et al, 2010);
- Método efervescente: A ideia desse método é aumentar a dissolução e absorção do fármaco adicionando uma solução de bicarbonato de sódio, ácido cítrico, tartárico ou succínico na mistura (RECHARLA et al, 2017);
- Tecnologia do fluido supercrítico: Os fluidos supercríticos possuem alto nível de compressão e essa flexibilidade permite alterações criteriosas na pressão, alterando elevadamente a densidade e os atributos de transporte de massa desse fluido. Geralmente, os solventes utilizados para esse método são os que possuem pressão e temperatura maiores que a pressão e a temperatura crítica (ALVARES et al, 2019);
- Spray Dry: Diferente das demais, a mistura de solvente e carreador pode ser usual ou não. Logo após, a mistura é submetida a passar por uma aspersão, que tem função secante e modifica a mistura em um pó fino (IBIAPINA et al, 2018).

A técnica mais utilizada entre os formuladores é a técnica de evaporação de solvente (casting), já citada anteriormente, tendo como o princípio de a solução

filmogênica (1,50 % m/v) preparada em meio aquoso, colocada sobre um suporte para desidratação, e após a evaporação do solvente o filme é removido por destacamento. Como descrito na imagem a seguir vemos o suporte para desidratação (a camada preta), e observamos como se dá o processo de evaporação do solvente (SIRAJ et al, 2019).

Figura 1 - Representação esquemática de uma dispersão filmógena disposta sobre a placa para eliminação do solvente



Fonte: SIRAJ et al, 2019.

5.3 Controle de qualidade e estabilidade da formulação

A dificuldade de doses elevadas de princípio ativo (PA) se incorporarem com facilidade nas bases poliméricas, limitações técnicas como a padronização da espessura dos FODs com o intuito de uniformizar as doses entre os mesmos, são exemplos de dificuldades encontradas em sua produção. Como são uma FF relativamente frágil, a escolha do tipo da embalagem é primordial, tendo que proteger a formulação da umidade, altas temperaturas e evitar assim a sua desintegração antes mesmo do uso. Outra questão a ser levada em consideração no momento de escolha do PA é se o mesmo possui boa estabilidade no pH bucal e não é irritável a mucosa oral, sendo esses pontos motivos de exclusão como fármaco a ser empregado a esse tipo de formulação (WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

Alguns parâmetros podem ser utilizados para a análise e controle de qualidade dos FODs, como o pH, desintegração, peso-médio, odor, sabor e aspecto. Tendo os três primeiros parâmetros a capacidade de gerar dados exatos, enquanto os três últimos a determinação é realizada pelos próprios formuladores a partir das suas percepções, sendo esses últimos parâmetros subjetivos. A determinação do pH pode ser realizada com o auxílio de um pHmetro, que irá medir a concentração de H^+ em relação às suas meias-células de referência, de acordo com Tescarollo o ideal é o pH variar entre 6,5 a 7,5 sendo esses valores seguros para a manutenção da estabilidade da formulação (TESCAROLLO et al, 2019).

A desintegração é mensurada a partir do mesmo método utilizado em comprimidos e cápsulas, pois, em nenhuma farmacopeia vigente é determinado um método para os FODs, sendo esse realizado em solução tampão fosfato salino (pH 6,8) para simular a saliva, a amostra sendo mantida sob agitação o tempo de desintegração é determinado pelos segundos que o FOD levou para desintegrar-se completamente. O tempo médio de desintegração ideal para essa FF é de 30s tendo em vista o desejo de uma FF com rápida absorção (WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

Já o ensaio do peso-médio é realizado como descrito na 2ª Edição da Farmacopeia Brasileira para cápsulas gelatinosas duras, pesando 10 filmes e dividindo o valor dos seus pesos pelo número de amostras que também será 10, como descrito na equação a seguir:

Equação 1 - Identificação do peso médio dos filmes acabados

$$P_{\text{médio}} = \frac{Pfod1 + Pfod2 + Pfod3 + \dots + Pfod10}{10}$$

Os três últimos parâmetros (odor, sabor e aspecto) por serem subjetivos e dependem do formulador, podem ser classificados de acordo com suas características ao decorrer do tempo podendo ser os critérios pontuados como: normal, levemente modificado, modificado, muito modificado (TESCAROLLO et al, 2019).

Se tratando de estabilidade microbiológica, uma das principais características dos FODs é que os mesmos possuem uma capacidade reduzida de proliferar microrganismos, principalmente os que envolvem secagem, pois as quantidades residuais elevadas de água afetam significativamente a capacidade de crescimento microbiano pois os tornam aderentes (SCARPA et al, 2017).

Sendo produtos não estéreis, os órgãos regulamentadores admitem aos FODs uma presença limitada de microrganismos, e como controle de qualidade microbiológico, se pode realizar o teste de contagem microbiana aeróbica total (TAMC). A Partir deste teste é determinado o grau de patogenicidade do produto final acabado, os limites de tolerância são estabelecidos a partir do conhecimento da microbiota do mesmo. Sendo um teste quantitativo, ele é realizado a partir do meio de cultivo em placas de Petri. Os resultados são expressos a partir da contagem do número de microrganismos, tendo como princípio as unidades formadoras de colônias (UFC), empregando a diluição seriada, com o intuito de perdurar o crescimento microbiano na faixa desejada (QUEISSADA et al, 2019).

5.4 Utilização do filme orodispersível

Os FODs possuem uma vasta utilização, além de diversos fins e propostas (ROMIO et al, 2017). Segundo KARTHIK et al (2021), atualmente, estudos apontam uma gama de fatores benéficos dos FODs perante os comprimidos e xaropes convencionais como: não ter o risco de interações medicamentosas, os filmes podem ter um bom sabor na boca, são menos frágeis e mais flexíveis, não requer água, versatilidade de dosagem, rápida desintegração na cavidade bucal, são formas individualizadas, únicas e específicas, tem uma boa aceitabilidade e não passam pelo efeito de primeira passagem. Dessa forma, várias patologias podem ser atendidas com os filmes orodispersíveis, eliminando barreiras primários de aceitação como sabor, odor e textura conforme observado no quadro abaixo.

Quadro 3 – Princípios ativos já existentes em comparação com a dose e a ação terapêutica nos filmes orodispersíveis já disponibilizados.

Insumo Farmacêutico Ativo	Dose	Ação Terapêutica
Azatadina	1 mg	Anti-histamínico
Nicotina	2 mg	Para de fumar
Loperamida	2 mg	Antidiarreico
Ondansetrona	5 mg	Antiemético
Triplodina	2,5 mg	Anti-histamínico
Zolmitriptano	2,5 mg	Anti-enxaqueca
Salbutamol	4 mg	Anti-histamínico
Clorfeniramina	4 mg	Antialérgico
Cetirizina	5 – 10 mg	Anti-histamínico
Acrivastina	8 mg	Anti-histamínico
Loratadina	10 mg	Anti-histamínico
Omeprazol	10 - 20 mg	Inibidor da bomba de prótons
Famotidina	10 mg	Antiácido
Cetoprofeno	12,5 mg	Analgésico
Diciclomina	25 mg	Relaxante muscular
Difenidramina	25 mg	Antialérgico
Sumatriptano	70 mg	Anti-enxaqueca

Fonte: KARTHIK et al, 2021.

5.5 Perspectivas Futuras

De acordo com as pesquisas realizadas os FODs de biopolímeros, muito em breve serão utilizados não apenas pela indústria farmacêutica, pois há uma grande exploração em sua capacidade para os mais diversos fins e propostas de utilização. Revestimentos comestíveis (ROMIO et al., 2017), embalagem de alimentos (LUCENA et al., 2017), além dos revestimentos de comprimidos convencionais (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Atualmente buscam-se novas alternativas de produção para os FODs, no tocante aos compostos do filme. Sabe-se que os FODs devem ter algumas características como serem atóxicos, não irritantes, apresentar compostos inodoros e insípidos, além de não conter retardantes para a desintegração do princípio ativo. Provando assim, a sua versatilidade para as mais diversas finalidades, sejam elas patológicas ou não. Portanto, alguns outros componentes aparecem no cenário de produção que podem ser utilizados como o amido de mandioca, a goma xantana e a gelatina, pois apresentam propriedades notáveis para a produção de FODs futuramente (TEDESCO; MONACO-LOURENÇO; CARVALHO, 2016; PALLAVI; SHRIVASTAVA, 2014).

Um outro exemplo é o Praziquantel (PZQ) que é o fármaco mais utilizado para esquistossomose, pois é o que apresenta uma escala de eficácia mais eficiente comparado a outros antiparasitários. É uma doença negligenciada e endêmica em pelo menos 75 países. (BRASIL, 2014). O PZQ tem um gosto amplamente amargo impedindo a aplicação eficaz do medicamento em crianças a partir dos 3 meses. Utilizando a tecnologia de dispersão sólida dos FODs na facilitação da dissolução, absorção, biodisponibilidade e bioequivalência, além de toda a versatilidade já vista anteriormente, sendo um medicamento perfeito para futuros experimentos. Atualmente, já foi visto que o polímero que mais se adequa a este fármaco para a forma dos FODs é o poli (Álcool Vinílico) (PVA), que é solúvel em água e sua ebulição é acima dos 200°C. Os estudos feitos até o momento mostram que a quantidade de PZQ não altera a estrutura do PVA, atestando assim, a eficácia do experimento (ADIBKIA et al, 2013; ALTHURI et al, 2013; ARUNACHALAM et al, 2010; BORREGO-SÁNCHEZ et al, 2018).

Alguns estudos apontam que existem cepas probióticas específicas que podem ser utilizadas para a manutenção e reparo da saúde bucal, reduzindo assim os riscos

de doenças futuras, de halitose e com atividade anticariogênica, além de infecções oportunistas como a candidose. Visto isso, os FODs entram em cena como uma alternativa de farmacoterapia. Estudos feitos com FODs contendo a cepa probiótica *Enterococcus faecium* a fim de inibir a formação, crescimento e maturação de *Candida albicans* apontou eficácia quando incorporado em um filme oral. A cepa foi submetida a incorporação de um filme oral polimicrobiano e foi capaz de manter em condições normais as sínteses celulares, sendo antagonista da *Candida albicans* reduzindo-a em cerca de 99,9% em um período de 24 horas. Os FODs desenvolvidos com o probiótico apresentaram um importante e expressivo resultado, com uma validade de até 90 dias em temperatura ambiente e a não alteração de sua estrutura mecânica. Sendo assim, tem um grande potencial de prevenção e manutenção da saúde bucal contra microrganismos e possíveis infecções (CELIBERTO et al, 2015; FINKEL, MITCHELL, 2011; MATSUBARA et al, 2016).

Por outro lado, kaya et al (2016) realizou um estudo de janeiro de 2012 até janeiro de 2013 onde um total de 212 pacientes foram submetidos à análise de comparação do Captopril sublingual contra o comprimido convencional. O interesse do estudo visava a eficácia e tempo de atuação médio a fim de verificar a produção de FODs para esse tipo de medicamento. Com isso, foram analisadas as pressões diastólica, sistólica e média tendo como resultado proeminente no captopril sublingual nos primeiros 10 minutos e equiparando-se ao convencional cerca de 60 minutos após a aplicação. Provando assim, mais uma possibilidade de veiculação para os filmes orodispersíveis.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os filmes orodispersíveis é uma tecnologia que veio para facilitar, unificar, individualizar e melhorar a adesão terapêutica de vários pacientes para as mais diversas patologias e condições. Com a sua versatilidade na composição básica podendo ser pullulan, derivados de celulose, álcool polivinílico, polioxietileno, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de acrilatos, colágeno e outros polissacarídeos ou proteínas com estudos em potencial, fica evidente a importância e relevância dessa forma farmacêutica.

Partindo do princípio da boa adesão terapêutica que pode ter uma versatilidade de odor, sabor e textura uma gama de complicações podem ser atendidas, desde as mais simples como: alergias, diarreia, cefaleia, ânsia de vômito, tabagismo e acidose gástrica, assim como situações crônicas mais complicadas: disfagia e hipertensão, além de complicações de cunho microbiano e parasitário com potenciais estudos em andamento.

A concepção dos filmes orodispersíveis necessita, primordialmente, de conhecimento técnico científico tanto para as técnicas que serão utilizadas para as bases, os compostos dos filmes, as quantidades de princípio ativo, as patologias e a finalidade a qual se destina o fármaco quando estiver pronto. É de suma importância compreender, saber e entender todo o processo de produção, confecção, controle de qualidade, embalagem e dispensação para que seja um processo eficaz e satisfatório em todas as etapas.

A individualização é um dos parâmetros primordiais na produção dos filmes orodispersíveis, sendo assim, concluímos que as grandes indústrias tendem a ter uma certa dificuldade em unificar e individualizar este tipo de fármaco por conta da produção em escala e automatização, trazendo como benefício a produção, quase que, exclusiva das farmácias de manipulação. Uma área pioneira das ciências farmacêuticas e que consegue atingir no mais alto padrão de requisitos necessários à produção específica dos filmes orodispersíveis.

Os filmes orodispersíveis ainda é uma tecnologia extremamente nova e, como visto, tem um grande potencial para os mais diversos fins seja na indústria farmacêutica, assim como em outras indústrias, acreditamos que com o passar dos anos novos estudos serão lançados e muitas outras patologias serão atendidas com grandes potenciais terapêuticos, trazendo um grande avanço na ciência e na saúde.

REFERÊNCIAS

ADIBKIA, Khosro et al. Physicochemical characterization of naproxen solid dispersions prepared via spray drying technology. **Powder Technology**, v. 246, p. 448-455, 2013.

ALTHURI, Avanthi et al. Microbial synthesis of poly-3-hydroxybutyrate and its application as targeted drug delivery vehicle. **Bioresource technology**, v. 145, p. 290-296, 2013.

ALVAREZ, María V. et al. Valorization of an agroindustrial soybean residue by supercritical fluid extraction of phytochemical compounds. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 143, p. 90-96, 2019.

ARUNACHALAM, A. et al. Solid dispersions: a review. **Journal of Current Pharma Research**, v. 1, n. 1, p. 82, 2010.

BALA, Rajni et al. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. **International journal of pharmaceutical investigation**, v. 3, n. 2, p. 67, 2013.

BORREGO-SÁNCHEZ, Ana et al. Alterações polimórficas conformacionais na estrutura cristalina do medicamento antiparasitário quiral praziquantel e interações com carbonato de cálcio. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 132, p. 180-191, 2018.

BIZERRA, Alex; SILVA, Viviane. Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, n. 2, p. 1-12, 2016.

BORGES, Ana Filipa et al. Oral films: current status and future perspectives: I—galenical development and quality attributes. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 1-19, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância da Esquistossomose Mansoni: diretrizes

técnicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CABRAL, Cecília; PITA, João Rui. **Formas e formatos dos medicamentos – a evolução das formas farmacêuticas**. Coimbra: Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20) – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, 2015. 36 p. ISBN: 978-972-8627-59-1.

CAVALHEIRO, Amanda Henriques; COMARELLA, Larissa. Farmacocinética: modelos e conceitos—uma revisão de literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 73-84, 2016.

CELIBERTO, Larissa Sbaglia et al. Probiotics: the scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 57, n. 9, p. 1759-1768, 2017.

CLARKE, William. Overview of therapeutic drug monitoring. In: **Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring**. Elsevier, p. 1-15, 2016.

CULPI, T. A. et al. Importância de parâmetros de controle na elaboração de micropartículas de Ca²⁺-alginato. **Visão Acadêmica**, v. 11, n. 1, 2020.

DOS SANTOS, Sandna Larissa Freitas et al. O papel do farmacêutico enquanto promotor da saúde no uso racional de antibióticos. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 6, n. 1, p. 79-88, 2017.

DRUMMOND, Elislene Dias; SIMÕES, Taynãna César; ANDRADE, Fabíola Bof de. Avaliação da não adesão à farmacoterapia de doenças crônicas e desigualdades socioeconômicas no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200080, 2020.

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. A. F.; RAPOSO F. J. et al. Orodispersible Films for Compounding Pharmacies. **International journal of pharmaceutical compounding**, v. 21, n. 6, p. 454-461, 2017.

FINKEL, Jonathan S.; MITCHELL, Aaron P. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 2, p. 109-118, 2011.

HOFFMANN, Eva Maria; BREITENBACH, Armin; BREITKREUTZ, Jörg. Avanços em filmes orodispersíveis para liberação de medicamentos. **Opinião de especialista sobre administração de medicamentos**, v. 8, n. 3, pág. 299-316, 2011.

IBIAPINA, Andréia et al. Obtenção de pó de polpa detox utilizando liofilização e spray drying como métodos de secagem. **Global Science and Technology**, v. 11, n. 3, 2018.

KAYA, Adnan et al. Sublingual vs. oral captopril in hypertensive crisis. **The Journal of emergency medicine**, v. 50, n. 1, p. 108-115, 2016.

KLIEMANN, L. M. M.. Development of equipments for large-scale production of fast dissolving oral films. In: **II Pharmaceutical Sciences Graduate Program Meeting**, v. 19. p. 107-231, 2010.

DE MATTOS LEME, Camile et al. Fatores preditores da não adesão ao tratamento medicamentoso anti-hipertensivo: **revisão integrativa**. **Revista Saúde em Foco**, v. 12, 2020.

LIMA, T. J. et al. Reações adversas a medicamentos entre idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. **Arch Health Invest**, v. 6, n. 3, p. 129-35, 2017.

LOPES, Ilmar Alves et al. Elaboration and characterization of biopolymer films with alginate and babassu coconut mesocarp. **Carbohydrate polymers**, v. 234, p. 115747, 2020.

LUCENA, Camilla Aquino Azevedo de et al. Desenvolvimento de biofilmes à base de xilana e xilana/gelatina para produção de embalagens biodegradáveis. **Polímeros**, v. 27, p. 35-41, 2017.

MALI, Suzana; GROSSMANN, Maria Victória Eiras; YAMASHITA, Fábio. Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 1, pág. 137-155, 2010.

MATSUBARA, Victor H. et al. Probiotics as antifungals in mucosal candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 9, p. 1143-1153, 2016.

MARTÍN, Alberto; ORTEGA, Omar; I CIVIT, Pere Clavé. Disfagia orofaríngea, un nuevo síndrome geriátrico. **Revista española de geriatría y gerontología: Órgano oficial de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología**, v. 53, n. 1, p. 3-5, 2018.

PALLAVI, P.; SHRIVASTAVA S. K. Fast Dissolving oral films: an innovative drug delivery system. **International Journal of Science and Research**, v. 3, p. 412-105, 2014.

PEREIRA, Fabiano Vargas et al. Bionanocompósitos preparados por incorporação de nanocristais de celulose em polímeros biodegradáveis por meio de evaporação de solvente, automontagem ou eletrofiação. **Química Nova**, v. 37, n. 7, p. 1209-1219, 2014.

QUEISSADA, Daniel Delgado et al. Testes microbiológicos no setor farmacêutico. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 7, n. 2, p. 89-98, 2019.

RECHARLA, Neeraja et al. Novel technologies to enhance solubility of food-derived bioactive compounds: A review. **Journal of Functional Foods**, v. 39, p. 63-73, 2017.

ROLIM, L. et al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Recife, v. 1, n. 33, p.17-25, Jan. 2012.

ROMIO, Ana P. et al. Encapsulação do carvacrol em filmes comestíveis de amido de mandioca e gelatina. In: **Embrapa Instrumentação-Artigo em anais de congresso (ALICE)**. In: WORKSHOP DA REDE DE NANOTECNOLOGIA APLICADA AO

AGRONEGÓCIO, 9., 2017, São Carlos. Anais... São Carlos: Embrapa Instrumentação, 2017. p. 213-217. Editores: Caue Ribeiro de Oliveira, Elaine Cristina Paris, Luiz Henrique Capparelli Mattoso, Marcelo Porto Bemquerer, Maria Alice Martins, Odílio Benedito Garrido de Assis., 2017.

SCARPA, Mariagiovanna et al. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. **International journal of pharmaceutics**, v. 523, n. 1, p. 327-335, 2017.

SHAIKH SIRAJ, N. et al. Review on solid dispersion of poor water soluble drug by using natural polymers. **The Pharma Innovation Journal**, v. 8, n. 1, p. 631-636, 2019.

TEDESCO, Marcela P.; MONACO-LOURENÇO, Carla A.; CARVALHO, Rosemary A. Gelatin/hydroxypropyl methylcellulose matrices—polymer interactions approach for oral disintegrating films. **Materials Science and Engineering: C**, v. 69, p. 668-674, 2016.

TERRÉ, Rosa. Disfagia orofaríngea en el ictus: aspectos diagnósticos y terapéuticos. **Rev. neurol.(Ed. impr.)**, p. 444-452, 2020.

TESCAROLLO, Iara Lúcia et al. Caracterização de filmes orodispersíveis formulados com flavorizantes naturais. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 4, p. 05-17, 2019.

VAN DEN ANKER, John et al. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. S10-S25, 2018.

VERCELHEZE, Ana Elisa S. et al. Desenvolvimento de revestimentos biodegradáveis para sementes de milho e sua aplicação na imobilização de *Azospirillum brasilense*. **Microbiologia aplicada e biotecnologia**, v. 103, n. 5, pág. 2193-2203, 2019.

VILLANOVA, Janaina CO; ORÉFICE, Rodrigo L.; CUNHA, Armando S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v. 20, p. 51-64, 2010.

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

WILLIAMS, Hywel D. et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. **Pharmacological reviews**, v. 65, n. 1, p. 315-499, 2013.