



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

BEATRIZ MALAGUTI VEIGA DE MATOS

**FILMES ORODISPERSÍVEIS BIODEGRADÁVEIS A
PARTIR DE MALTODEXTRINA E PULULANA: PRODUÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO**

Londrina

2025

BEATRIZ MALAGUTI VEIGA DE MATOS

**FILMES ORODISPERSÍVEIS BIODEGRADÁVEIS A
PARTIR DE MALTODEXTRINA E PULULANA: PRODUÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia à Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Mali de Oliveira

Coorientadora: Dra. Beatriz Marjorie Marim

Londrina
□ 2025

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

MALAGUTI VEIGA DE MATOS, BEATRIZ.

FILMES ORODISPERSÍVEIS BIODEGRADÁVEIS A PARTIR DE MALTODEXTRINA E PULULANA: PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO / BEATRIZ MALAGUTI VEIGA DE MATOS. - Londrina, 2025.
60 f. : il.

Orientador: SUZANA MALI DE OLIVEIRA.

Coorientador: BEATRIZ MARJORIE MARIM.

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, 2025.

Inclui bibliografia.

1. FILMES ORODISPERSÍVEIS - Tese. 2. POLÍMEROS - Tese. 3. BIODEGRADÁVEIS - Tese. I. MALI DE OLIVEIRA, SUZANA. II. MARJORIE MARIM, BEATRIZ. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. IV. Título.

CDU 66

BEATRIZ MALAGUTI VEIGA DE MATOS

FILMES ORODISPERSÍVEIS BIODEGRADÁVEIS A PARTIR DE MALTODEXTRINA E PULULANA: PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia à Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

BANCA EXAMINADORA

Suzana Mali de Oliveira

Universidade Estadual de Londrina - UEL

Franciely Grose Colodi

Universidade Estadual de Londrina - UEL

Natalia de Camargo Lima Beluci

Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 19 de fevereiro de 2025.

RESUMO

MATOS, Beatriz M. V. **Filmes orodispersíveis biodegradáveis a partir de maltodextrina e pululana: Produção e caracterização**. 2025. 64f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia), Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

A indústria farmacêutica tem cada vez um maior interesse no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas a partir de matérias-primas de fonte renovável para a veiculação de princípios ativos. Este trabalho teve como objetivo desenvolver filmes orodispersíveis (ODFs) à base de maltodextrina e pululana, utilizando glicerol, sorbitol, polietilenoglicol 400 e xilitol como plastificantes. Os filmes foram produzidos pela técnica de casting e caracterizados quanto às suas propriedades físico-químicas, térmicas, espectroscópicas, de barreira ao vapor de água, solubilidade, grau de intumescimento e tempo de desintegração. A análise de FT-IR indicou a presença de interações intermoleculares entre os componentes, evidenciadas por deslocamentos nas bandas dos grupos hidroxila e carbonila. A TGA demonstrou que todos os filmes apresentaram estabilidade térmica até aproximadamente 300 °C. Pequenas perdas de massa foram observadas em temperaturas inferiores a 100 °C, associadas à eliminação de umidade residual, sem comprometer a integridade dos filmes, indicando potencial para aplicações comerciais que exigem resistência térmica. O tempo de desintegração dos filmes variou estatisticamente dentro de uma faixa próxima, demonstrando que as formulações desenvolvidas são promissoras para a produção de ODFs biodegradáveis.

Palavras-chave: Biopolímeros, Filmes orodispersíveis, Sistema de Liberação de Fármacos

ABSTRACT

MATOS, Beatriz M. V. **Biodegradable orodispersible films from maltodextrin and pullulan: Production and characterization** . 2025. 64f. Thesis (Master Degree in Biotechnology), State University of Londrina, Londrina, 2025.

The pharmaceutical industry has shown increasing interest in the development of new drug delivery systems using raw materials from renewable sources for the delivery of active ingredients. The general aim of this study was to develop formulations based on maltodextrin and pullulan for the production of orodispersible films (ODFs). Different plasticizers were employed: glycerol, sorbitol, polyethylene glycol, or xylitol. The films were produced by the casting technique and characterized for their physicochemical, thermal, water vapor barrier, solubility, swelling degree, and disintegration time properties. Films with thicknesses ranging from 0.100 to 0.300 mm were obtained, without pores or cracks. Films plasticized with glycerol and sorbitol were easier to handle. The disintegration time ranged from 20 to 50 seconds, and the developed formulations showed promise for the development of polymeric matrices to be used in the production of orodispersible films.

Key-words: Orodispersible films, Drug delivery systems, Pharmaceutical forms

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática da administração e dissolução do filme orodispersível (ODF).	16
Figura 2 – Classificação dos ODFs.	17
Figura 3 – Estrutura química dos plastificantes empregados neste estudo.....	27
Figura 4 – Aparência dos ODFs à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.....	36
Figura 5 – Espectros de FT-IR das amostras de pululana em pó e maltodextrina em pó.	38
Figura 6 – Espectros de FT-IR das amostras de filmes.....	40
Figura 7 – Termogramas da maltodextrina e pululana em pó.	41
Figura 8 – Termogramas dos ODFs à base de maltodextrina e pululana.....	43
Figura 9 – Gráficos de DRX das amostras de filmes.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formulações empregadas para o preparo de 100 g de solução filmogênica.	31
Tabela 2 – Espessuras dos ODFs à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.....	35
Tabela 3 – Grau de intumescimento dos ODFs à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.	44
Tabela 4 – Permeabilidade ao vapor de água dos filmes à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.....	46
Tabela 5 – Tempo de desintegração dos filmes à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes em solução tampão fosfato pH 6,8.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DE	Equivalente de Dextrose
DTGA	Curva diferencial de termogravimetria
FDA	Food and Drug Administration
FT-IR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
GI	Grau de Intumescimento
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
MP-C	Filme controle, com somente maltodextrina e pululana
MP-G	Filme de maltodextrina e pululana com glicerol
MP-PEG	Filme de maltodextrina e pululana com polietilenoglicol 400
MP-S	Filme de maltodextrina e pululana com sorbitol
MP-X	Filme de maltodextrina e pululana com xilitol
ODF	Filmes Orodispersíveis
PEG	Polietilenoglicol
PG	Propilenoglicol
TGA	Análise Termogravimétrica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1	FILMES ORODISPERSÍVEIS: DEFINIÇÃO, PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO	16
3.2	DESENVOLVIMENTO DE ODFS UTILIZANDO A MALTODEXTRINA	21
3.3	DESENVOLVIMENTO DE ODFS UTILIZANDO A PULULANA	24
3.4	DESENVOLVIMENTO DE ODFS UTILIZANDO A MISTURA DE MALTODEXTRINA E PULULANA	25
3.5	PLASTIFICANTES NA PRODUÇÃO DE ODFS	27
3.6	ODFS EXISTENTES NO MERCADO	29
4	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1	MATERIAL	31
4.1	MÉTODOS	31
4.1.1	Preparo dos Filmes	31
4.2.2	Caracterização dos Filmes	32
4.2.2.1	Espessura	32
4.2.2.2	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	32
4.2.2.3	Análise termogravimétrica (TGA)	32
4.2.2.4	Grau de intumescimento em diferentes tempos	32
4.2.2.5	Permeabilidade ao vapor de água	33
4.2.2.6	Tempo de desintegração	33
4.2.2.7	Difração de Raios-X	34
4.2.2.8	Análise estatística	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	35
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES	35

5.2	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER	37
5.3	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)	40
5.4	GRAU DE INTUMESCIMENTO EM DIFERENTES TEMPOS	44
5.5	PERMEABILIDADE AO VAPOR DE ÁGUA	45
5.6	TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO	46
5.7	DIFRAÇÃO DE RAIO-X (DRX).....	48
6	CONCLUSÕES	50
7	REFERÊNCIAS	51

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica tem buscado alternativas sustentáveis para o desenvolvimento de novos medicamentos e novas formas farmacêuticas, a fim de reduzir o impacto ambiental gerados nestes setores. Nesse contexto, os filmes orodispersíveis (ODFs) têm despertado interesse como uma opção promissora para o desenvolvimento destes veículos farmacêuticos.

Os ODFs são películas finas que se dissolvem rapidamente na boca sem mastigação ou necessidade da ingestão de líquidos, e que facilitam a administração de medicamentos, especialmente para pacientes com dificuldades em engolir outras apresentações medicamentosas, como os comprimidos e as cápsulas (Borges *et al.*, 2017; Nam *et al.*, 2025; Takeuchi *et al.*, 2025). Estas formas farmacêuticas têm atraído muita atenção devido à sua capacidade de melhorar a adesão do paciente ao tratamento, especialmente em crianças, idosos e pacientes com disfagia, que podem ter problemas para engolir, fornecendo uma administração rápida e eficaz do medicamento através da mucosa oral (Rawat *et al.*, 2024).

Para o desenvolvimento de ODFs é necessário utilizar polímeros formadores de filmes que atendam a critérios específicos, como hidrofilicidade, não toxicidade e boas propriedades mecânicas (Feng *et al.*, 2025; Lee *et al.*, 2017). Atualmente, há um foco crescente no emprego de polímeros naturais, caracterizados por hidrofilicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade. Alguns materiais têm se destacado para esta aplicação, incluindo a maltodextrina e a pululana (Cupone *et al.*, 2022; 2023; Hendrawati *et al.*, 2019; Ganie *et al.*, 2021).

A maltodextrina é um oligossacarídeo produzido a partir da hidrólise parcial do amido usando enzimas, ácidos ou irradiação, sendo constituída por unidades de glicose ligadas principalmente por ligações glicosídicas do tipo α -(1,4). A maltodextrina é muito utilizada na produção de ODFs, apresentando propriedades como boa formação de filmes, ser inodora, solúvel em água e com baixa higroscopicidade (Arfah *et al.*, 2018; Xiao *et al.*, 2022). O uso da maltodextrina tem sido bastante relatado na encapsulação de aromas, vitaminas, probióticos, corantes, produtos farmacêuticos e ingredientes cosméticos, ressaltando sua relevância na otimização da qualidade e funcionalidade dos produtos (Hendrawati *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2022).

A classificação e as propriedades das maltodextrinas são determinadas pelo parâmetro conhecido como dextrose equivalente (DE), que mede o poder redutor dos açúcares presentes no material hidrolisado e tem sido utilizado como um indicador do

grau de despolimerização do amido; a massa molecular média diminui à medida que o DE aumenta (Cupone *et al.*, 2022). Estas características tornam as maltodextrinas especialmente valiosas na sua aplicação como excipientes em formas farmacêuticas sólidas, devido à sua solubilidade em água e baixa viscosidade (Olechno, Basa, Winnicka, 2021).

A pululana é um exopolissacarídeo fúngico amplamente utilizado na produção de ODFs devido às suas características de biodegradabilidade, solubilidade em água em uma ampla faixa de temperatura, e não toxicidade (Singh *et al.*, 2017). Apesar de suas ótimas propriedades, o custo elevado da pululana muitas vezes incentiva sua combinação com polímeros naturais, sintéticos ou semi-sintéticos, visando reduzir o preço final. No entanto, suas qualidades a tornam uma opção atraente, proporcionando estabilidade superior e liberação controlada de medicamentos, o que ajuda a superar desafios comuns em formulações farmacêuticas (Feng *et al.*, 2025; Ganie, Rather, Li, 2021).

Sendo um polímero transparente, insípido e solúvel em água, a pululana é amplamente empregada nas indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética (Muthusamy *et al.*, 2022). No campo farmacêutico, ela é especialmente utilizada para encapsular compostos bioativos (Wypij *et al.*, 2023). Destaca-se pela sua capacidade de formar filmes resistentes, atuar como barreira ao oxigênio e ser biodegradável, oferecendo uma alternativa sustentável ao desenvolvimento de ODFs. Além disso, sua compatibilidade com diversos materiais amplia suas aplicações, que vão desde a formação de complexos com proteínas e polifenóis, até o uso em sistemas de liberação de medicamentos. A pululana é decomposta em subprodutos não tóxicos, eliminados com segurança pelo organismo, o que reforça seu perfil de segurança (Hsiung, 2022).

A adição de plastificantes, como glicerol, sorbitol, polietilenoglicol e xilitol, atuam na modulação das propriedades dos filmes, como flexibilidade, resistência mecânica e tempo de desintegração. Cada tipo de plastificante exerce um efeito distinto nas características do filme, influenciando sua capacidade de liberação de compostos ativos e a experiência sensorial do usuário. Por exemplo, o glicerol, devido à sua menor massa molecular e maior solubilidade, tende a resultar em filmes mais flexíveis e de desintegração mais rápida. O polietilenoglicol (PEG), com sua maior massa molecular, pode reduzir a taxa de desintegração do filme, conferindo maior estabilidade térmica e resistência mecânica. O sorbitol pode aumentar a resistência

mecânica dos filmes, mas com menor flexibilidade quando comparado ao glicerol. O xilitol favorece a estabilidade e resistência térmica, proporcionando filmes com uma taxa de desintegração intermediária, ideal para aplicações que exigem controle sobre o tempo de liberação. Assim, a escolha do plastificante adequado serve não apenas para otimizar a liberação dos ativos, mas também para equilibrar as propriedades mecânicas e sensoriais do filme, garantindo sua eficácia tanto em aplicações farmacêuticas, quanto cosméticas. (Ferlak *et al.*, 2023; Zaki *et al.*, 2023).

A Farmacopeia Europeia estabelece requisitos para a produção e caracterização dos ODFs, incluindo o tempo de liberação do princípio ativo e as propriedades de resistência à tração. Os ODFs devem possuir resistência mecânica suficiente para suportar o uso sem sofrer danos, além de apresentar um tempo de dissolução e liberação do fármaco adequado para garantir sua absorção. É importante destacar, porém, que o tempo de liberação especificado pela Farmacopeia Europeia para os ODFs é baseado em requisitos aplicáveis às formas farmacêuticas sólidas convencionais (European Pharmacopeia Commission, 2022).

Neste contexto, este trabalho investigou a produção e caracterização de ODFs, utilizando uma matriz polimérica desenvolvida a partir de misturas de maltodextrina e pululana, com diferentes plastificantes. O objetivo do trabalho foi aprimorar o processo de produção de ODFs a partir de matérias-primas renováveis, contribuindo para o desenvolvimento de formulações mais eficazes e convenientes destinadas a atletas (suplementação esportiva) e a indivíduos com TDAH, públicos para os quais a administração rápida e prática de cafeína representa uma vantagem terapêutica relevante.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolver formulações à base de maltodextrina e pululana para a obtenção de filmes orodispersíveis (ODFs).

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as melhores condições de produção dos filmes orodispersíveis empregando a técnica de *casting*;
- Testar o efeito de diferentes plastificantes, como glicerol, sorbitol, polietilenoglicol e xilitol sobre as propriedades dos filmes produzidos;
- Caracterizar os filmes produzidos quanto às suas propriedades físico-químicas, térmicas, de barreira ao vapor de água, grau de intumescimento, e tempo de desintegração.

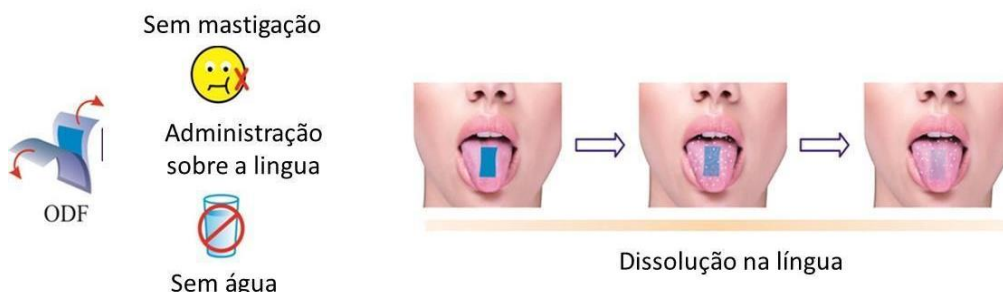
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. FILMES ORODISPERSÍVEIS (ODFs): DEFINIÇÃO, PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO

O filme orodispersível é definido como uma película fina e flexível para ser administrado na cavidade oral, onde se desintegra ou se dissolve, sem a necessidade de água ou deglutição, com a liberação do princípio ativo. Esta forma farmacêutica é especialmente benéfica para pacientes com dificuldade de deglutição em função de deficiências psicológicas ou fisiológicas, sendo considerada precisa, adequada para tratamento diário de longo prazo e, se embalado em dose única, com facilidade de ser transportada pelo paciente (Cupone *et al.*, 2023).

Na Figura 1 pode-se observar a representação esquemática da administração e liberação do filme orodispersível, desde a abertura da embalagem, sua administração na língua, sem água, seguida da hidratação salivar, desintegração e dissolução do filme na cavidade oral.

Figura 1 – Representação esquemática da administração e dissolução do filme orodispersível (ODF).



Fonte: Adaptado de Gupta *et al.* (2021).

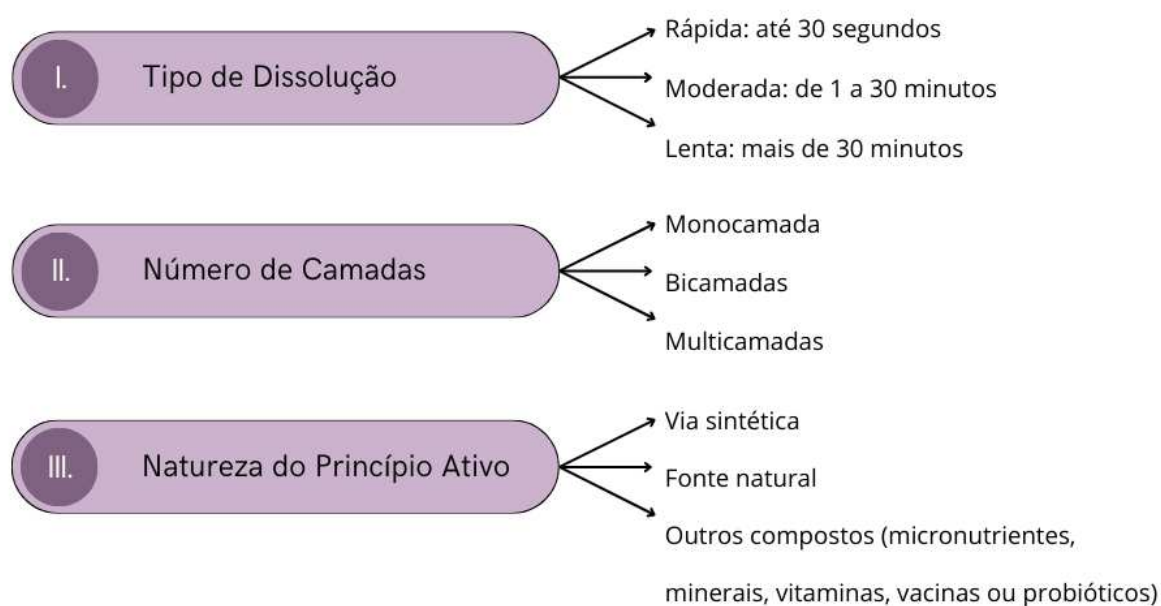
Outra vantagem dos ODFs é que o princípio ativo absorvido através da mucosa oral não passa pelo metabolismo de primeira passagem, que ocorre no fígado quando os fármacos passam pelo trato gastrointestinal. O epitélio da boca e da pele têm algumas similaridades, com algumas pequenas variações em termos de queratinização, proteção e muco lubrificante que cobre a superfície, no entanto, a permeabilidade da mucosa oral é de 4 a 1.000 vezes maior do que a permeabilidade da pele (Chaturvedi *et al.*, 2024). A absorção através da mucosa oral resulta em maior poder de penetração devido ao grande número de vasos sanguíneos e à fina camada da membrana. Assim, quanto maior a permeação, maior será a biodisponibilidade

sistêmica do fármaco, evitando o efeito de primeira passagem e, conseqüentemente, causando redução dos efeitos colaterais secundários (Nam *et al.*, 2025; Salawi, 2022).

Para que ocorra a liberação do fármaco a partir de uma determinada forma farmacêutica são necessárias três etapas fundamentais: a desintegração da forma farmacêutica, desagregação e, por fim, a dissolução do fármaco. Os testes de dissolução devem ser realizados com a utilização de equipamentos calibrados conforme as especificações das agências regulatórias (Chorilli *et al.*, 2010; Takeuchi *et al.*, 2025).

Os ODFs podem ser classificados considerando-se três diferentes aspectos, demonstrado na Figura 2.

Figura 2 – Classificação dos ODFs.



Fonte: Adaptado de Gupta, Kumar, Gowda, 2020; Gupta *et al.*, 2021; 2023.

O processamento dos ODFs é baseado em tecnologias estabelecidas, como *casting*, extrusão e impressão 3D, dentre outras. Dentre várias tecnologias, o método mais simples e mais empregado é a técnica de *casting*, que inclui a etapa de preparo de uma solução filmogênica contendo um polímero formador de filme em um solvente adequado, seguida da homogeneização de todos os componentes e do princípio ativo, e ao final, da secagem para evaporação do solvente, para obter um filme com conteúdo uniforme do princípio ativo (Salawi, 2022).

A técnica de *casting* pode ser realizada em escala de laboratório, com a secagem sendo realizada em placas de vidro, acrílico, teflon, e outros materiais, mas alternativamente, o processo pode ser conduzido de forma automática e contínua, empregando-se equipamentos desenvolvidos para esta finalidade. De acordo com Weng *et al.* (2024), o principal desafio ao realizar a escalonagem do processo de *casting* para a escala industrial é melhorar a eficiência, o que pode ser alcançado pela otimização da etapa de secagem e pela conversão de um processo originalmente descontínuo em contínuo, combinando secagem rápida e produção em linha de montagem. A espessura dos filmes pode ser controlada pela relação de sólidos da solução filmogênica e a área do suporte de secagem do filme (Gupta *et al.*, 2021; Mali; Grossmann; Yamashita, 2010; Salawi, 2022).

A tecnologia de extrusão, quando comparada à técnica de *casting*, elimina o uso de solventes. Em termos gerais, envolve o uso da extrusora, equipamento composto por um mecanismo de rosca única, dupla ou tripla rosca, no qual a matriz polimérica e demais componentes da formulação são processados, através da combinação de temperatura, pressão e cisalhamento para a mistura dos componentes, e obtenção de filmes com espessuras inferiores a 1 mm. Dada a alta temperatura do processo, este método não é a primeira escolha, pois a alta temperatura tem impacto direto nos polímeros e princípios ativos empregados na preparação de ODF (Gupta *et al.*, 2021; Salawi, 2022).

A técnica por impressão 3D é a mais moderna e depende da deposição de cada camada de acordo com um modelo planejado anteriormente, sendo o produto formado pela modelagem por deposição da matriz polimérica fundida, que envolve a aplicação de calor no filamento que será moldado na saída da impressora, e se solidificará na superfície ao ser expelida (Annaji, 2020; Gupta *et al.*, 2021; Weng *et al.*, 2024).

De acordo com Faheem *et al.* (2025), a formulação dos ODFs deve gerar materiais com características específicas, incluindo rápida desintegração, aparência homogênea e textura agradável na boca. Além disso, os ODFs devem apresentar dimensões adequadas, geralmente entre cinco e vinte centímetros quadrados, garantindo uma espessura uniforme para a correta incorporação e liberação do princípio ativo. Todos os excipientes utilizados na formulação devem ser seguros e aprovados para uso em formas farmacêuticas orais, conforme as diretrizes das autoridades regulatórias.

Os ODFs podem ser formulados a partir de polímeros puros, ou da sua combinação, gerando materiais resistentes e que não sejam danificados durante o manuseio ou transporte. O tipo e a quantidade de polímero usados na formulação dos ODFs afetam a sua aplicação e propriedades (Faheem *et al.*, 2025). Polímeros hidrofílicos, como a celulose, goma xantana, goma guar, gelatina, pululana e maltodextrina, devem ser misturados com outros componentes, como plastificantes, surfactantes e/ou compostos que tem a propriedade de mascarar sabor, além da aparência, estrutura e espessura, a depender do processo de fabricação escolhido (Desai *et al.*, 2022).

Os polímeros formadores de filme usados em ODFs têm uma característica comum, em geral são higroscópicos, o que os torna altamente sensíveis ao armazenamento por longos períodos. Para resolver esse problema, ODFs são geralmente embalados individualmente, o que pode aumentar o custo do produto (Nam *et al.*, 2025).

A compatibilidade e as propriedades das misturas de polímeros têm um grande impacto no processamento, aplicação e propriedades dos materiais obtidos, incluindo solubilidade, propriedades térmicas, mecânicas e de barreira. No caso de filmes produzidos a partir de misturas de polissacarídeos, a formação dos filmes ocorre devido às interações dos grupamentos hidroxila, por meio de ligações de hidrogênio entre as moléculas (Wongphan, Harnkarnsujarit, 2020).

Adicionalmente, a formulação dos ODFs requer um componente essencial, o plastificante, empregado em concentrações de 0 a 20% em massa em relação ao peso seco do polímero (Faheem *et al.*, 2024). A função principal dos plastificantes é aumentar a flexibilidade e melhorar a processabilidade dos polímeros e filmes obtidos (Bocqué *et al.*, 2016).

Os plastificantes ao serem adicionados às soluções filmogênicas reduzem as forças intermoleculares e aumentam a mobilidade das cadeias dos polímeros, com diminuição de possíveis descontinuidades e zonas quebradiças, resultando assim em materiais com melhores propriedades mecânicas (Mali, Grossmann, Yamashita, 2010). De acordo com Eslami *et al.* (2023), os plastificantes são moléculas de baixa massa molecular, permitindo que suas cadeias estabeleçam ligações com os polímeros, aumentando o volume livre entre estas cadeias, diminuindo as interações intermoleculares entre as cadeias de polímero, tornando o filme mais flexível.

A estrutura química do plastificante escolhido é importante, pois as propriedades mecânicas e a solubilidade dependem muito do tipo de plastificante. Consequentemente, a composição química do plastificante, a presença de grupos funcionais e a massa molecular devem ser levados em consideração. Além disso, ao selecionar um plastificante para sistemas poliméricos, diferentes critérios, como compatibilidade entre o polímero e o plastificante; a concentração do plastificante; requisitos de processamento; propriedades físicas, térmicas e mecânicas do produto final; custo-efetividade; e toxicidade devem ser considerados (Bocqué *et al.*, 2016; Eslami *et al.*, 2023; Rather *et al.*, 2024)

Dentre os plastificantes mais empregados estão os polióis ou álcoois poliídricos, que compreendem compostos orgânicos polihidroxilados encontrados em uma ampla gama de massas moleculares, como glicerol, sorbitol, xilitol, etilenoglicol (EG), propilenoglicol (PG), polietilenoglicol (PEG) e polipropilenoglicol (PPG) (Bocqué *et al.*, 2023; Toxqui-Terán *et al.*, 2018).

Dentre os aditivos utilizados, estão os agentes adoçantes e aromatizantes, essenciais para mascarar o sabor desagradável de diversos princípios ativos. Os agentes adoçantes podem ser naturais, como frutose, galactose e manose, ou sintéticos, como sucralose, aspartame e sacarina. Já os aromatizantes variam de acordo com a natureza do medicamento, podendo incluir mentol, abacaxi, baunilha e outros (Sharma *et al.*, 2022). Neste sentido, o xilitol e o sorbitol se sobressaem, pois podem ter dupla função, de plastificantes e adoçantes (Faheem *et al.*, 2025).

Uma etapa importante do desenvolvimento compreende à caracterização e avaliação dos ODFs, que podem ser realizadas através de diferentes metodologias, como o tempo de desintegração (desagregação física da forma farmacêutica), dissolução (liberação do princípio ativo), pH, propriedades mecânicas, solubilidade, grau de intumescimento, dentre outros (Kumar *et al.*, 2025).

A caracterização destes sistemas, embora não seja totalmente abordada nas farmacopeias convencionais, torna-se essencial para garantir a robustez do processo de fabricação e a conformidade da aplicação pelo paciente. No entanto, a ausência de métodos padronizados para a avaliação da caracterização de ODFs destaca a necessidade de esforços contínuos na definição de parâmetros e métodos adequados para essa classe emergente de formas farmacêuticas (European Pharmacopeia Commission, 2022).

O desenvolvimento de ODFs visa à rápida desintegração do filme na boca, sendo essencial a realização de testes de desintegração. As especificações para comprimidos orodispersíveis incluem um tempo de desintegração inferior a 3 minutos, conforme a Farmacopeia Europeia, e menos de 1 minuto, segundo a agência norte-americana que regula o registro de alimentos e medicamentos, a FDA (*Food and Drug Administration*). Embora os testes de desintegração geralmente utilizem água destilada, alguns métodos buscam simular as condições fisiológicas, a medição do ângulo de contato e a análise termomecânica do comportamento de intumescimento dos filmes. Meios de desintegração distintos, como tampão fosfato (pH 6.0 a 6.8) podem ser empregados como solução de saliva simulada, embora a Farmacopeia Europeia não o descreva como tal (*European Pharmacopeia Commission, 2022*).

Outras propriedades dos ODFs são importantes para garantir sua eficácia. O grau de intumescimento dos filmes, determinado pela absorção em uma solução simulada de saliva, e o pH, essencial para evitar irritações na cavidade bucal, devem ser avaliados. Além disso, medidas de espessura são importantes para assegurar a uniformidade da dose e as propriedades mecânicas, incluindo a resistência à tração, e o percentual de alongamento, são medidas importantes para compreender a resistência e flexibilidade dos filmes. Todos esses testes são fundamentais para garantir a qualidade, uniformidade e eficácia dos ODFs no contexto da administração de medicamentos por via oral (Salawi, 2022). A liberação do princípio ativo é determinada em testes de dissolução. Nos testes de dissolução *in vitro* determina-se a quantidade do fármaco que é liberada no meio de dissolução, quando submetido a condições experimentais controladas (Salawi, 2022).

3.2. DESENVOLVIMENTO DE ODFS UTILIZANDO A MALTODEXTRINA

As maltodextrinas são oligossacarídeos obtidos a partir da hidrólise do amido e constituídos por unidades de glicose ligadas principalmente por ligações glicosídicas α -(1,4) e eventualmente apresentando ligações do tipo α -(1,6), com cadeias de comprimento variável, dependendo do seu preparo. O processo de obtenção das maltodextrinas começa com o aquecimento e gelatinização de um amido de grau alimentício, mais frequentemente amido de milho, comum nos Estados Unidos da América (EUA), ou amido de trigo, mais comum na Europa, seguido pela hidrólise

parcial com enzimas, ácidos ou irradiação, de forma segura e adequada para uso em alimentos (Cupone *et al.*, 2022; 2023).

As maltodextrinas obtidas por hidrólise exclusivamente catalisada por ácidos apresentam maior proporção de cadeias lineares. Uma combinação de catálise ácida, seguida de hidrólise catalisada por enzimas, mais especificamente a amilase, resulta em maltodextrinas de baixa higroscopicidade e alta solubilidade em água. As maltodextrinas são comercializadas na forma de pós brancos ou soluções concentradas (Xiao *et al.*, 2022).

A medida da dextrose equivalente (DE) é essencial para classificar as maltodextrinas, e varia de 2 a 20. Essa medida reflete o poder redutor dos açúcares no material hidrolisado e indica a extensão da despolimerização do amido original durante o processo de produção. Quanto maior a DE, maior o grau de hidrólise, menor a massa molecular, gerando cadeias mais curtas de polímeros de glicose (Cupone *et al.*, 2022).

A medida da DE influencia em diversas propriedades da maltodextrina, pois conforme a DE aumenta, a solubilidade, doçura e a higroscopicidade também aumentam. Em contrapartida, a viscosidade e o poder anti-cristalizante diminuem com um valor de DE mais elevado. Essa variação de propriedades em função da DE faz com que as maltodextrinas sejam um tipo versátil de material para diversas aplicações industriais, especialmente na indústria alimentícia e farmacêutica (Cupone *et al.*, 2022).

Os estudos de Cilurzo *et al.* (2008) demonstraram que maltodextrinas com DE igual a 12, plastificadas com 16 a 20% de glicerol, são adequadas para a produção de ODFs homogêneos e manuseáveis por *casting* ou extrusão, resultando em filmes capazes de incorporar até 25 mg de ingrediente ativo em uma área de 6 cm². No entanto, esses estudos não analisaram a estabilidade térmica, uma lacuna que ainda precisa ser explorada.

Franceschini *et al.* (2016) relataram que a adição de nanopartículas de polivinilacetato em ODFs de maltodextrina resultou em filmes com desintegração em menos de 1 minuto. Contudo, por se tratar de um polímero sintético não biodegradável, sua aplicação em escala nanométrica suscita preocupações quanto à geração de microplásticos, o que reforça a relevância da proposta do presente estudo, fundamentada em matérias-primas 100% biodegradáveis.

Muzassi *et al.* (2019) produziram ODFs à base de maltodextrina contendo melatonina como princípio ativo, utilizando micropartículas sólidas de lipídios. Os estudos de liberação do princípio ativo demonstraram uma liberação gradual de melatonina, inicialmente em fluido salivar simulado, seguida por uma liberação mais substancial no estômago e uma liberação controlada no intestino. Esse sistema inovador permitiu uma liberação sustentada por até 5 horas, sugerindo potencial para aplicações clínicas, especialmente em grupos com dificuldades de deglutição para controlar a liberação da melatonina.

Por outro lado, Khalid *et al.* (2021), que estudaram ODFs de maltodextrina com agentes de mascaramento de sabor, como menta e sucralose, além de dióxido de titânio (TiO_2), notaram que todas as formulações atenderam aos requisitos de desintegração em até 80 segundos.

Os estudos de Selmin *et al.* (2021) analisaram o impacto dos métodos de preparo, tanto por *casting* quanto por extrusão, no desempenho dos ODFs. Assim, como o estudo de Khalid *et al.* (2021), este também apresentou desintegração em até 80 segundos e o dióxido de titânio melhorou a estética e reduziu a adesão à embalagem, facilitando o manuseio; os agentes de mascaramento de sabor não impactaram significativamente as propriedades mecânicas, no entanto, a estabilidade a longo prazo dos ODFs não foi avaliada.

Os estudos de Cupone *et al.* (2023) fabricaram ODFs contendo ferro e ácido fólico em escala industrial usando a técnica de extrusão. Neste estudo, o pirofosfato férrico foi identificado como a melhor fonte de ferro devido à sua palatabilidade, além de ter apresentado estabilidade do produto por pelo menos 24 meses e boa absorção de ferro e ácido fólico pelo organismo.

Hales *et al.* (2024) produziram ODFs à base de maltodextrina (DE = 19), empregando sorbitol, xilitol e manitol como plastificantes e utilizando diclofenaco como princípio ativo. Os filmes apresentaram uma liberação de 85% do fármaco em apenas 5 minutos, o que ressalta a alta capacidade da maltodextrina de promover uma rápida desintegração e liberação de fármacos. Porém, o estudo destacou o potencial dessa matriz polimérica para a produção de ODFs, ainda não foram exploradas as interações químicas de longo prazo entre a maltodextrina e o princípio ativo, especialmente em condições de armazenamento.

Embora esses estudos tenham demonstrado a viabilidade do uso da maltodextrina na produção de ODFs e suas vantagens em termos de solubilidade,

desintegração e liberação de fármacos, ainda há lacunas a serem exploradas, especialmente no que diz respeito à estabilidade térmica e química a longo prazo, bem como às interações entre os componentes da formulação em diferentes condições de armazenamento.

3.3. DESENVOLVIMENTOS DE ODFS UTILIZANDO A PULULANA

A pululana, um exopolissacarídeo não iônico, linear, solúvel em água e neutro produzido pelo fungo *Aureobasidium pullulans*, que exibe uma notável variação em sua massa molecular, que pode oscilar entre 50.000 e 2.500.000 g/mol, dependendo da cepa utilizada para sua produção. Essa variação é influenciada pela fonte de carbono presente no meio de cultura. Tanto a glicose quanto o xarope de maltose foram identificados como fontes de carbono mais eficazes do que a sacarose na promoção da síntese de um polissacarídeo com maior teor de pululana pelo fungo *Aureobasidium pullulans* (West, 2022). A pululana é composta por unidades repetidas de maltotriose ligadas através de ligações glicosídicas α -(1,6), enquanto as ligações glicosídicas α -(1,4) interligam as três unidades de glucose para formar a maltotriose (Agrawal *et al.*, 2022; Thomas *et al.*, 2024).

Apesar de ser menos viscosa em comparação com outros polissacarídeos, a pululana permanece estável em uma ampla faixa de pH (2 a 11) e é termoestável até 250 a 280 °C. Sua falta de imunogenicidade, ausência de carcinogenicidade e mutagenicidade tornam-no um polímero de escolha para a formulação de matrizes poliméricas direcionadas à liberação controlada de fármacos (Singh *et al.*, 2017). Contudo, algumas propriedades da pululana, como sua resistência mecânica limitada, insolubilidade em solventes orgânicos e alto custo de produção, além da ausência de grupos hidrofóbicos, restringem sua aplicação em diversos campos (Agrawal *et al.*, 2022). Uma estratégia comum para superar essa limitação envolve sua combinação com outros polímeros de menor custo, como amido ou derivados, incluindo a maltodextrina, ou ainda, outros polissacarídeos, como alginatos e derivados celulósicos, sem prejudicar as suas propriedades como agente formador de filme (Mateescu, Ispas-Szabo, Assaad, 2014; Singh *et al.*, 2017).

Prajapati *et al.* (2018) conduziram um estudo com ODFs à base de pululana contendo zolmitriptano como princípio ativo, utilizando polietilenoglicol 400 como plastificante e sucralose como adoçante, produzidos pelo método de *casting*. As

formulações apresentaram palatabilidade, flexibilidade e manuseabilidade, além de distribuição homogênea dos componentes.

Formulações contendo pululana como polímero base, associada a pectina, caseína e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), mostraram-se promissoras para a produção de ODFs, porém a combinação pululana/HPMC se destacou por sua rápida desintegração em ambiente simulado de saliva em menos de 5 segundos, permitindo assim a liberação completa do fármaco em 30 segundos, o que favoreceu a absorção oral e gastrointestinal pós-deglutição (Chachlioutaki *et al.*, 2020).

Baranauskaite *et al.* (2022) produziram ODFs à base de pululana por *casting* e observaram que os filmes apresentaram características físicas e mecânicas promissoras, evidenciadas por análises de microscopia eletrônica e testes de dissolução. Gupta *et al.* (2023) investigaram ODFs de pululana para administração oral de ferro, evidenciando propriedades físico-químicas satisfatórias e rápido tempo de desintegração, sem causar irritação em testes de aplicação na língua. Embora tenham sido promissores para formulações comerciais, os dados de estabilidade em longo prazo e a interação do ferro com outros componentes ainda não foram amplamente estudados, representando uma oportunidade para expandir a aplicação dessa tecnologia.

Feng *et al.* (2025) relataram que o uso da pululana para a obtenção de ODFs empregados para a encapsulação de microrganismos probióticos, e observaram que a estabilidade térmica dos probióticos encapsulados foi significativamente maior em comparação com a dos probióticos livres, e que além disso, os microrganismos encapsulados exibiram boa estabilidade de armazenamento, mantendo uma taxa de sobrevivência de 94,9% após 28 dias a 4 °C.

3.4. DESENVOLVIMENTO DE ODFS UTILIZANDO A MISTURA DE MALTODEXTRINA E PULULANA

Esim *et al.* (2019) empregaram a mistura de maltodextrina (DE entre 13,0 e 17,0) e pululana para a obtenção de ODFs pela técnica de *casting*, com o objetivo de veicular o mesilato de dihidroergotamina (DHE) no tratamento agudo da migrânea. A escolha da via sublingual se justificou pelo extenso metabolismo de primeira passagem hepática do fármaco, que pode comprometer até 99% da dose administrada por via oral convencional. A otimização das formulações foi conduzida

por meio de delineamento Box-Behnken, considerando a proporção entre os polímeros e a concentração de propilenoglicol como plastificante. Foram obtidos filmes íntegros, livres de bolhas de ar, poros ou rachaduras. Pululana e a maltodextrina formaram filmes com as melhores propriedades quando empregados nas concentrações de 1,5% e 2,0%, respectivamente. A formulação otimizada, avaliada em estudo *in vivo* em coelhos, apresentou biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 23,35% e tempo para concentração plasmática máxima (T_{máx}) de cerca de 20 minutos, evidenciando absorção mais rápida em comparação à via oral e reforçando o potencial dos ODFs à base de maltodextrina e pululana como alternativa não invasiva à administração injetável de DHE.

Shah et al. (2022a) utilizaram a técnica de casting para produzir filmes de pululana e maltodextrina com propilenoglicol e polietilenoglicol 400 como plastificantes, incorporando rizatriptano como princípio ativo. Filmes com uma relação de pululana para maltodextrina de 3:1 e 25% de plastificante apresentaram 100% de liberação do fármaco em 16 segundos. Os autores destacaram melhora significativa no desempenho *in vivo* em comparação à formulação comercial, sugerindo os ODFs como alternativa para o tratamento de enxaquecas, especialmente em pacientes com disfunção gastrointestinal.

Shah et al. (2022b) relataram o desenvolvimento e caracterização de ODFs à base de pululana e maltodextrina (DE = 15), empregando zolmitriptano como princípio ativo, propilenoglicol (PG), polietilenoglicol 400 e glicerol como plastificantes. O zolmitriptano é um agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D} amplamente utilizado no tratamento da migrânea, porém sua biodisponibilidade oral é reduzida (40 a 45%) em razão do extenso metabolismo hepático, além de apresentar absorção errática a partir do trato gastrointestinal, características que tornam o fármaco um candidato adequado às formulações de dissolução rápida. Para a otimização das formulações, os autores empregaram delineamento experimental Box-Behnken, avaliando a proporção entre pululana e maltodextrina, bem como a concentração de plastificante, como variáveis independentes sobre parâmetros como espessura, tempo de desintegração, resistência mecânica e perfil de liberação do fármaco. Os filmes foram produzidos por *casting*, e os resultados sugeriram que os ODFs desenvolvidos se configuram como uma alternativa promissora para a veiculação do zolmitriptano em comparação com suspensões intragástricas, com potenciais

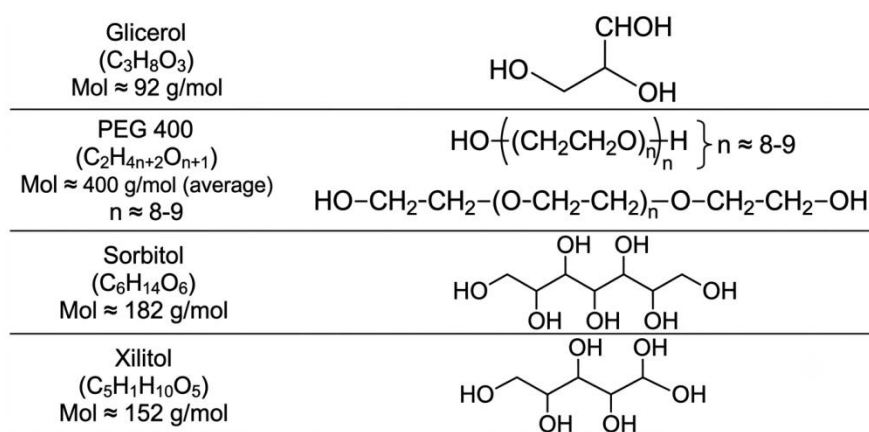
benefícios na biodisponibilidade e aceitação do paciente, sobretudo considerando o início de ação mais rápido desejável no manejo agudo de crises de migração.

3.5. PLASTIFICANTES NA PRODUÇÃO DE ODFS

Os plastificantes exercem um papel bastante importante na obtenção dos ODFs, uma vez que diminuem as interações polímero-polímero (Eslami *et al.*, 2023; Rather *et al.*, 2024), aumentando a flexibilidade da matriz polimérica. De acordo com Nam *et al.* (2025), quando dois ou mais polímeros são empregados na formulação dos ODFs, o uso dos plastificantes deve ser controlado, uma vez que pode enfraquecer as interações entre os polímeros, e sendo assim, a escolha do tipo de plastificante e da quantidade total empregada deve ser cuidadosamente considerada.

Neste estudo foram empregados quatro diferentes plastificantes, com diferentes estruturas e massas moleculares, conforme apresentado na Figura 3. Glicerol, PEG400, sorbitol e xilitol apresentam estrutura polihidroxilada, com diferentes tamanhos de cadeia, número de hidroxilas e massas moleculares, e têm sido usados em uma variedade de filmes comestíveis e biodegradáveis devido ao seu baixo custo, segurança e não toxicidade (Dong *et al.*, 2023).

Figura 3 – Estrutura química dos plastificantes empregados neste estudo.



Fonte: a autora.

O glicerol é o plastificante mais comumente utilizado na formulação de filmes comestíveis. Apresenta uma massa molecular de 92 g/mol, se apresenta como um líquido incolor, inodoro e altamente higroscópico, com densidade de 1,26 g/cm³. Suas características físicas incluem ponto de fusão de 17,8 °C e ponto de ebulição de 290 °C (Attarbach, Kingsley, Spallina, 2023). Sua baixa massa molecular e alta

higroscopicidade favorecem a interação com cadeias poliméricas hidrofílicas, garantindo maior flexibilidade e reduzindo a rigidez dos filmes. Isso foi evidenciado em estudos como o de Suderman e colaboradores (2018), onde a adição de glicerol a filmes de gelatina aumentou significativamente a flexibilidade e reduziu a rigidez dos filmes. Por outro lado, a higroscopicidade do glicerol também aumenta a sensibilidade dos filmes à umidade durante o armazenamento. Conforme observado no estudo de Paudel, Regmi e Janaswamy (2023), essa característica resulta em maior permeabilidade ao vapor de água, mas ao mesmo tempo promove maior flexibilidade e capacidade de alongamento, o que é desejável para muitas aplicações.

O sorbitol é amplamente utilizado devido às suas propriedades versáteis e benefícios industriais. Produzido por hidrogenação catalítica de carboidratos, é um monossacarídeo hidrogenado, obtido pela substituição de um grupo aldeído por um grupo hidroxila. Suas características, como baixa doçura, alta solubilidade e funções estabilizantes, umectantes, espessantes e adoçantes, o tornam um componente de grande interesse nas indústrias alimentícia, farmacêutica e de bebidas (Mayanga *et al.*, 2019). Comparado ao glicerol, o sorbitol possui maior massa molecular (182 g/mol) e densidade (1,49 g/cm³), o que resulta na formação de filmes mais resistentes mecanicamente, embora menos flexíveis. Sua presença também reduz a permeabilidade ao vapor de água, conferindo maior resistência à umidade. Contudo, seu efeito plastificante é inferior ao do glicerol, limitando sua eficiência em termos de flexibilidade (Paudel, Regmi, Janaswamy, 2023).

O PEG 400 tem se mostrado uma boa opção como plastificante, melhorando a resistência térmica dos filmes e, em comparação com o glicerol, o PEG 400 tem uma menor higroscopicidade, o que reduz a absorção de umidade e contribui para maior estabilidade térmica, além de ter a capacidade de aumentar a solubilidade em meios aquosos (Goudar *et al.*, 2021). Os PEGs possuem alta polaridade, o que favorece sua hidrofiliidade e melhora a solubilidade em água, destacando-se entre outros polímeros de características estruturais semelhantes. No contexto biológico, esses polímeros apresentam baixa adsorção de proteínas, baixa ativação e adesão celular, com absorção celular limitada e quase nenhuma inflamação, o que os torna biocompatíveis e inertes (Kalmer *et al.*, 2022).

O xilitol, além de atuar como plastificante, também é conhecido por suas propriedades adoçantes e por suas interações intermoleculares com biopolímeros, especialmente o amido. Sua estrutura molecular permite a formação de ligações de

hidrogênio mais fortes com os polímeros naturais, o que pode contribuir para o aumento da resistência mecânica e da estabilidade dos filmes, além de reduzir a migração de umidade (Suderman, Isa, Sardon, 2018).

3.6. ODFS EXISTENTES NO MERCADO

Os ODFS têm sido projetados para se desintegrar rapidamente em contato com a saliva, oferecendo uma estratégia terapêutica viável para pacientes com dificuldade de deglutição, e também, para aqueles que desejam maior facilidade no transporte e administração do medicamento, já que o uso dos ODFS dispensa o uso de água (Nam *et al.*, 2025; Rawat *et al.*, 2024; Takeuchi *et al.*, 2025).

A introdução dos ODFS como neutralizadores de mau hálito, exemplificada pelo sucesso dos Listerine PocketPaks®, impulsionou a crescente popularidade desse formato, especialmente nos EUA, onde produtos de venda livre com ingredientes farmacêuticos ativos já estão estabelecidos, com a Novartis comemorando o êxito ao incorporar ODFS em marcas antigas, como Gas-X® e Triaminic®. Além disso, há uma notável diversificação no mercado, abrangendo vitaminas, nutracêuticos e filmes homeopáticos (Cupone *et al.*, 2022).

A *Reckitt Benckiser Pharmaceuticals*, sediada em Slough (Inglaterra), obteve aprovação da FDA nos EUA para a comercialização dos filmes sublinguais Suboxone®, contendo buprenorfina e naloxona, destinados ao tratamento de manutenção da dependência de opióides, restrita a médicos certificados pela *Drug Addiction Treatment Act* de 2000 (Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, 2010).

As empresas farmacêuticas têm investido no desenvolvimento de ODFS a partir de princípios ativos já empregados para a obtenção de comprimidos orodispersíveis, especialmente para desenvolver medicamentos voltados ao sistema nervoso central, como os utilizados no tratamento da doença de Parkinson, depressão e Alzheimer. Os ODFS se destacam por oferecer fácil administração e serem mais econômicos, além de serem apropriados para várias condições de saúde. Contudo, o futuro desse mercado estará atrelado às decisões regulatórias sobre a equivalência entre ODFS, comprimidos orodispersíveis e outras formas farmacêuticas (Ferlak *et al.*, 2023).

Inovações, como a película desenvolvida pela *Johns Hopkins University* para administração de vacinas, indicam novas possibilidades em alergias e cuidados veterinários. Similarmente, a aplicação de ODFS em diagnósticos *in vitro* emerge

como uma área promissora, melhorando a fabricação, manuseio e estabilidade dos reagentes (Hoffmann *et al.*, 2011).

Atualmente, no Brasil, várias farmácias de manipulação produzem e comercializam ODFs. A farmácia de manipulação Eficácia produz e comercializa um ODFs destinado ao tratamento de insônia, mau hálito, dentre outros (Farmácia Eficácia, 2025). Por outro lado, a Botica Alternativa oferece diversas variedades de ODFs para tratamentos distintos, como por exemplo filmes com ação antioxidante e cardiovascular, contendo como princípio ativo o resveratrol, dentre outros (Botica Alternativa, 2025).

Outro exemplo de ODF disponível no Brasil é o Ondif®, fabricado pela Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. Ele é indicado para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos em diversas situações, como quimioterapia, radioterapia e pós-operatório, sendo disponibilizado em dosagens de 4 mg e 8 mg; o medicamento possui como princípio ativo a ondansetrona, que bloqueia o reflexo do vômito mediado pela serotonina. A apresentação em filme orodispersível oferece praticidade, além de ser indicado tanto para adultos quanto para crianças acima de 2 anos, com doses ajustadas conforme a idade e a condição clínica do paciente (Mantecorp, 2025).

Em suma, há um crescente interesse no desenvolvimento de novas formulações de ODFs, e dentre os principais desafios pode-se citar: insolubilidade do medicamento, uniformidade da dose, resistência dos filmes às diferentes condições de temperatura e umidade (Chaturvedi *et al.*, 2024), além da necessidade de regulamentação específica e padronizada (Nam *et al.*, 2025).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

Para a produção dos filmes foram utilizados dois tipos de polímeros, a maltodextrina (Indemil Manimalto 10®, com DE entre 9 e 12, Paranavaí, PR, Brasil), e a goma pululana, com massa molecular de 200.000 Da (Hayashibara, Okayama, Japão). O sorbitol e polietilenoglicol 400 (PEG 400) ambos da Nova Cinética (Itapevi, SP, Brasil), o xilitol (Dinâmica, São Paulo, Brasil), e o glicerol, da marca Synth (Diadema, SP, Brasil) foram empregados como plastificantes. Todos os produtos usados tinham grau analítico PA.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Preparo dos Filmes

Os ODFs foram produzidos pela técnica de *casting*. Soluções filmogênicas (5% m/m) foram preparadas pela mistura de maltodextrina e pululana, na proporção 1:1 (Tabela 1), empregando-se 4 diferentes plastificantes, na concentração de 25 g/100 g polímero.

Tabela 1 – Formulações empregadas para o preparo de 100 g de solução filmogênica.

Formulação	Maltodextrina (g)	Pululana (g)	Plastificante		Água (g)
			Tipo	(g)	
Controle	2,50	2,50	-	-	95,00
MP-G	2,50	2,50	Glicerol	1,25	93,75
MP-S	2,50	2,50	Sorbitol	1,25	93,75
MP-PEG	2,50	2,50	Polietilenoglicol 400	1,25	93,75
MP-X	2,50	2,50	Xilitol	1,25	93,75

Cerca de 200 g de solução filmogênica foram adicionadas a formas de silicone com 24,5 cm de diâmetro, e as formas foram submetidas à secagem em estufa a 30 °C

por 24 h (Marconi, MA 035). Após a secagem, os filmes foram retirados das formas e condicionados sob umidade relativa de 58% em estufa incubadora tipo BOD (Nova Técnica, NT 705, Piracicaba, Brasil).

4.2.2. Caracterização dos Filmes

4.2.2.1. Espessura

As amostras foram medidas com um paquímetro digital em vários pontos, incluindo as bordas e o centro, para garantir uma avaliação mais precisa da espessura.

4.2.2.2. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Inicialmente, as amostras foram secas em estufa a 40 °C por 12 horas e, em seguida, pulverizadas e armazenadas em um dessecador contendo cloreto de cálcio (CaCl_2) por 7 dias. Após esse período, foi adicionado brometo de potássio (KBr) às amostras, que foram então submetidas a alta pressão para a formação de pastilhas.

As análises foram realizadas utilizando um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) Shimadzu IR Prestige-21 (Japão), no Laboratório de Espectroscopia (ESPEC) da Central Multiusuária de Laboratórios de Pesquisa da UEL. As medições dos filmes foram feitas em modo ATR, na faixa de 850 a 400 cm^{-1} , com resolução de 8,0. Já os pós foram analisados em pastilhas de KBr, na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 4,0.

4.2.2.3. Análise termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada em um analisador TGA-50 (Shimadzu, Japão), em uma atmosfera de nitrogênio a 50 mL min^{-1} . As amostras foram aquecidas de 0 a 600 °C, sendo a taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} . As curvas de porcentagem de massa em função da temperatura foram utilizadas para calcular os parâmetros de temperatura de degradação na taxa de perda máxima (T_{max}). As análises foram realizadas no Laboratório de Espectroscopia (ESPEC) da Central Multiusuária de Laboratórios de Pesquisa da UEL.

4.2.2.4. Grau de intumescimento em diferentes tempos

O grau de intumescimento foi determinado pelo método gravimétrico conforme descrito por Sueiro (2018) com algumas alterações. Amostras (2 × 2 cm) de cada formulação foram cuidadosamente pesadas e colocadas em placas de Petri previamente pesadas e depois imersas em 10 mL de solução tampão fosfato (pH 7,0). Em tempos pré-determinados (20, 40 e 60 s) os corpos de prova foram cuidadosamente retirados da solução, o excesso de tampão foi retirado com papel filtro, e em seguida os filmes foram pesados. A partir do valor obtido, foi calculado o grau de intumescimento (g/g) de cada amostra em relação ao seu peso seco inicial.

4.2.2.5. Permeabilidade ao vapor de água

A permeabilidade ao vapor de água foi determinada pelo método gravimétrico tendo como base a metodologia ASTM E-96-22 (2022), sob temperatura de 25 °C. Amostras de cada uma das formulações foram fixadas na abertura de 60 mm da cápsula de permeabilidade, com o auxílio de graxa de silicone. Os ensaios foram realizados no gradiente de umidade relativa (UR) ($\Delta = 0\text{-}75\%$ UR), na qual a cápsula de permeabilidade foi preenchida com cloreto de cálcio anidro (0% UR) e o dessecador foi preenchido com solução saturada de cloreto de sódio (75% UR). Após 4 h, as cápsulas foram pesadas para estabilização do sistema, com pesagens feitas a cada 1 h até completar um período total de 24 h. O ganho de massa de cada amostra foi plotado em função do tempo, e a taxa de permeabilidade ao vapor de água (TPerMA) foi calculada como o coeficiente angular da reta obtida. A equação (1) foi usada para determinar a permeabilidade:

$$PermA = [(TPerMA * e) / ((Ps * (URd - URc)/100))] \quad (1)$$

onde *PermA* representa a permeabilidade ao vapor de água ($\text{g} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$), *TPerMA* a taxa de permeabilidade ao vapor de água ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$), e *e* corresponde à espessura do filme. Adicionalmente, foram consideradas as variáveis *Ps*, que indica a pressão de saturação do vapor de água a 25 °C, *URd*, que representa a umidade relativa no dessecador, e *URc*, referente à umidade relativa na cápsula (ASTM E-96-00, 2000).

4.2.2.6. Tempo de desintegração

O teste de desintegração foi conduzido conforme a descrição de Perumal *et al.* (2008), utilizando uma solução tampão fosfato salino com pH de 6,8 para simular as condições salivares. As amostras, com dimensões de 2,0 x 2,0 cm, foram colocadas em 50 mL da solução tampão e mantidas a 37 °C, com agitação constante de 100 rpm. O tempo de desintegração, registrado em segundos, foi monitorado até que o filme se dissolvesse completamente na solução. Para análise estatística, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) para identificar diferenças significativas entre os grupos, seguida pelo teste de Tukey para comparações múltiplas, com um nível de significância estabelecido em 5%.

4.2.2.7. Difração de raios-X (DRX)

A análise de difração de raios X (DRX) foi realizada em um difratômetro X'Pert MPD PRO (Malvern Panalytical, Almelo, Holanda), com as seguintes condições de análise: voltagem -40 kV, corrente de 40 mA, faixa de varredura de $2\theta = 5$ a $2\theta = 45$ °C, passo 0,05° e velocidade 3/min ($0,05^\circ/1s = 0,05^\circ/\text{min}$) e monocromador de feixe secundário de grafite. As análises foram realizadas no Laboratório de Difração de Raios X (LARX) da Central Multiusuária de Laboratórios de Pesquisa da UEL.

4.2.2.8. Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada no software RStudio e, para verificar diferenças significativas entre as formulações, foi aplicada a análise de variância (ANOVA) aos resultados de espessura, grau de intumescimento, permeabilidade ao vapor de água e tempo de desintegração. Quando a ANOVA indicou diferenças estatísticas, as médias foram comparadas pelo teste de Tukey, adotando um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão, além de todas as análises terem sido realizadas em triplicata para garantir a confiabilidade dos dados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES

Foram empregados neste estudo quatro diferentes plastificantes, com diferentes estruturas e massas moleculares. A escolha deles foi baseada em suas propriedades físico-químicas, compatibilidade tanto com a maltodextrina quanto com a pululana e nos impactos conhecidos sobre as propriedades mecânicas, térmicas e funcionais dos ODFs (Dong *et al.*, 2023). Todas as formulações resultaram na produção de filmes finos, com espessuras variando entre 0,100 mm e 0,300 mm (Tabela 2) e foi observado que a espessura dos filmes foi influenciada pelo tipo de plastificante utilizado. O filme controle (MP-C), preparado sem plastificante, apresentou a menor espessura ($0,100 \pm 0,001$ mm) dentre eles. Em contrapartida, os filmes com PEG 400 e sorbitol apresentaram as maiores espessuras ($0,300 \pm 0,001$ mm), seguidos pelos filmes com xilitol (MP-X, $0,230 \pm 0,001$ mm) e glicerol (MP-G, $0,250 \pm 0,060$ mm).

Tabela 2 – Espessuras dos ODFs à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.

Amostras	Espessura (mm)
MP-C	$0,100 \pm 0,001^c$
MP-G	$0,250 \pm 0,060^b$
MP-PEG	$0,300 \pm 0,001^a$
MP-S	$0,300 \pm 0,001^a$
MP-X	$0,230 \pm 0,050^b$

Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$). MP-C: filme controle, contendo apenas maltodextrina e pululana; MP-G: filmes de maltodextrina e pululana com adição de glicerol; MP-PEG: filmes de maltodextrina e pululana com adição de polietilenoglicol 400; MP-S: filmes de maltodextrina e pululana com adição de sorbitol; MP-X: filmes de maltodextrina e pululana com adição de xilitol.

Apesar das variações de espessura, nenhum dos filmes apresentou rachaduras ou poros durante ou após a secagem em estufa, como ilustrado na Figura 4. A maltodextrina e pululana, ambos polissacarídeos formados por unidades de glicose ligadas essencialmente por ligações glicosídicas $\alpha(1-4)$, apresentam limitações em termos de flexibilidade e resistência à ruptura quando utilizados puros (Pacheco *et al.*, 2021; Cupone *et al.*, 2022).

A espessura mais alta dos filmes contendo PEG 400 e xilitol pode ser atribuída às suas características químicas. O PEG 400, um polímero hidroxilado de baixa massa molecular, que pode aumentar a distância entre as cadeias poliméricas e, consequentemente, a espessura (Goudar *et al.*, 2021; Kalmer *et al.*, 2022). Já o xilitol, com múltiplos grupos hidroxila, forma ligações de hidrogênio que contribuem para uma maior densidade e espessura. Apesar das diferenças estruturais, ambos promovem interações intermoleculares semelhantes, resultando em efeitos comparáveis na espessura (Suderman, Isa, Sardon, 2018).

Os filmes plastificados com glicerol (MP-G) e sorbitol (MP-S) apresentaram maior flexibilidade e resistência mecânica observadas no manuseio dos filmes, devido à capacidade desses compostos de reduzir as interações intramoleculares na matriz polimérica e aumentar a mobilidade das cadeias. Enquanto o glicerol é conhecido por aumentar a elongação e flexibilidade, o sorbitol contribui para melhorar a resistência mecânica, equilibrando maleabilidade e rigidez. Além disso, o glicerol, sendo mais higroscópico, promove maior absorção de umidade, o que pode impactar diretamente na espessura dos filmes durante o processo de secagem (Attarbach, Kingsley, Spallina, 2023; Paudel, Regmi, Janaswamy, 2023).

Figura 4 – Aparência dos ODFs à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.



1 – MP-C: filme controle, contendo apenas maltodextrina e pululana; 2 – MP-G: filmes de maltodextrina e pululana com adição de glicerol; 3 – MP-PEG: filmes de maltodextrina e pululana com adição de polietilenoglicol

400; 4 – MP-S: filmes de maltodextrina e pululana com adição de sorbitol; 5 – MP-X: filmes de maltodextrina e pululana com adição de xilitol.

As amostras MP-C mostraram-se difíceis de serem cortadas nas medidas necessárias para os testes subsequentes devido à sua espessura menor, embora nenhuma tenha rachado durante o processo de secagem. Em contraste, os filmes MP-X e MP-PEG, produzidos com xilitol e PEG 400, exibiram caráter quebradiço durante o manuseio, apesar de não apresentarem rachaduras durante ou após a secagem. Por outro lado, os filmes MP-G destacaram-se pela ausência de rachaduras e pela boa maleabilidade, facilitando o manuseio. De forma semelhante, os filmes MP-S combinaram resistência e flexibilidade, características desejáveis para diversas aplicações.

5.2. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)

A análise de FT-IR das amostras de maltodextrina e pululana mostrou informações sobre os grupos funcionais presentes nestas matérias-primas utilizadas na produção dos filmes, como observado pelas bandas características identificadas nos espectros da Figura 5. As bandas entre 3500 e 3300 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento dos grupos hidroxila (O-H), possivelmente relacionados tanto aos grupos hidroxila livres quanto àqueles envolvidos em ligações de hidrogênio nas cadeias poliméricas (Goudar *et al.*, 2021; Paudel *et al.*, 2023; Durmaz; Aytac, 2021), característica de carboidratos polihidroxilados, como a maltodextrina e a pululana.

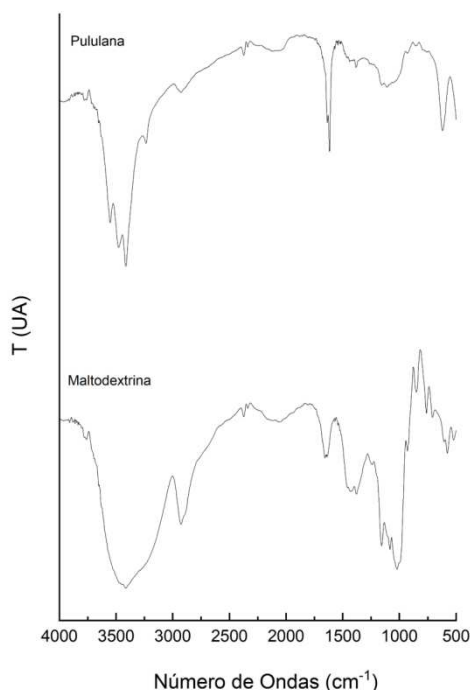
A presença de CO_2 , frequentemente detectada em análises de FT-IR, foi observada em 2366 cm^{-1} (Figura 5). Além disso, as bandas em 1641 cm^{-1} na maltodextrina e 1614 cm^{-1} na pululana indicaram a presença de grupos carbonílicos ($\text{C}=\text{O}$), como cetonas, aldeídos ou ácidos carboxílicos, comuns em açúcares ou polímeros orgânicos (Durmaz; Aytac, 2021).

O espectro da maltodextrina revelou deformações C-H em grupos metil e metileno, refletidas nos picos em 1440 cm^{-1} e 1379 cm^{-1} , enquanto na pululana essa deformação foi indicada pelo pico em 1377 cm^{-1} (Figura 5). Vibrações relacionadas ao estiramento C-O-C, típicas de éteres e polissacarídeos, foram identificadas nas bandas em 1151 cm^{-1} , 1085 cm^{-1} e 1028 cm^{-1} na maltodextrina. Já a banda em 1114 cm^{-1} na pululana sugeriu a presença de ligações C-O. Em faixas de menor energia, os picos em 765 cm^{-1} , 578 cm^{-1} e 528 cm^{-1} na maltodextrina, e em 626 cm^{-1} e 503

cm^{-1} na pululana, indicaram vibrações envolvendo estiramentos ou deformações em átomos pesados ou metais ligados ao oxigênio, possivelmente apontando para contaminantes ou grupos funcionais mais complexos (Paudel, 2023).

Estes resultados também podem refletir a decomposição parcial dos polímeros durante o experimento. A exposição às condições da análise de FT-IR, como o aquecimento local causado pelo feixe de infravermelho, pode promover degradação térmica ou reações secundárias nas moléculas. Esse processo resulta na formação de grupos funcionais adicionais, como carbonílicos ($\text{C}=\text{O}$), aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos, detectáveis no espectro. Polissacarídeos, como maltodextrina e pululana, possuem ligações sensíveis à temperatura que podem se romper, gerando subprodutos estruturais (Durmaz; Aytac, 2021; Paudel, 2023).

Figura 5 – Espectros de FT-IR das amostras de pululana em pó e maltodextrina em pó.



Na análise das amostras dos filmes, foram observadas bandas nas regiões de absorção correspondentes a grupos funcionais como O-H, C-H, $\text{C}=\text{O}$ e C-O. A banda em torno de $3000\text{-}3800\text{ cm}^{-1}$, associada às vibrações de estiramento de O-H e C-H, embora tenha apresentado variações entre as amostras, foi observada para todas as amostras em maior ou menor intensidade (Figura 6). O filme plastificado com xilitol

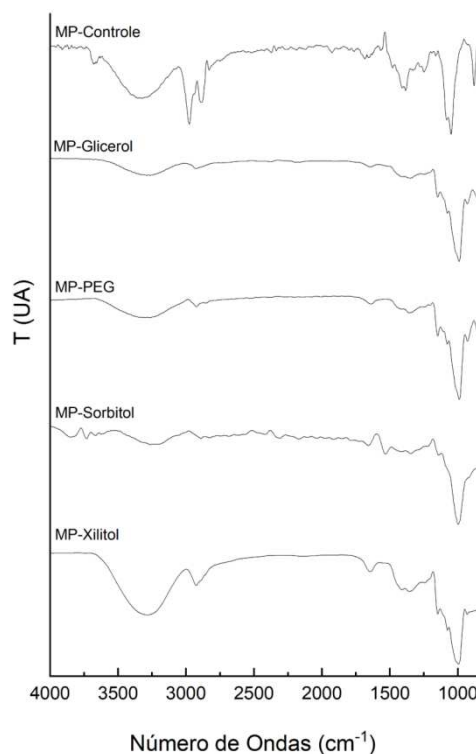
apresentou um alargamento mais pronunciado da região O–H em comparação às demais formulações, comportamento que pode estar associado ao elevado número de grupos hidroxila presentes em sua estrutura molecular e à sua participação nas interações intermoleculares da matriz, enquanto a amostra com PEG 400 apresentou uma banda menos intensa, refletindo sua menor capacidade de formar essas ligações (De Carvalho *et al.*, 2021; Goudar *et al.*, 2021).

A banda em 2927 cm^{-1} , correspondente ao estiramento C-H típico de cadeias de hidrocarbonetos, indicou a presença de grupos metil e metileno, coerentes com as estruturas alifáticas nos polímeros e nos plastificantes (Figura 6) A banda em 2384 cm^{-1} evidenciou dióxido de carbono (CO_2) ambiental. A absorção em 1647 cm^{-1} , característica do estiramento C=O, indicou grupos carbonílicos, como em aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos. Bandas em 1408 cm^{-1} e 1354 cm^{-1} foram associadas à deformação C-H em grupos metila ($-\text{CH}_3$), típicos em açúcares e polissacarídeos, enquanto as bandas em 1141 cm^{-1} e 1080 cm^{-1} indicaram a presença de estiramentos C-O-C, sugerindo ligações éter (Vuddanda *et al.*, 2017; Paudel *et al.*, 2023).

Bandas adicionais em 933 cm^{-1} e 856 cm^{-1} podem estar relacionados a vibrações de ligações C-O em anéis de carboidratos ou estruturas cíclicas, indicando interações intermoleculares (Goudar *et al.*, 2021).

Estudos como o de Paudel *et al.* (2023) também mostraram que o uso de glicerol e sorbitol causou alterações nos espectros de FTIR, com o glicerol reduzindo a força das ligações de hidrogênio, evidenciado pelo deslocamento da banda O-H para frequências mais altas, indicando uma interação competitiva entre glicerol e água no sistema.

Figura 6 – Espectros de FT-IR das amostras de filmes.



5.3. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)

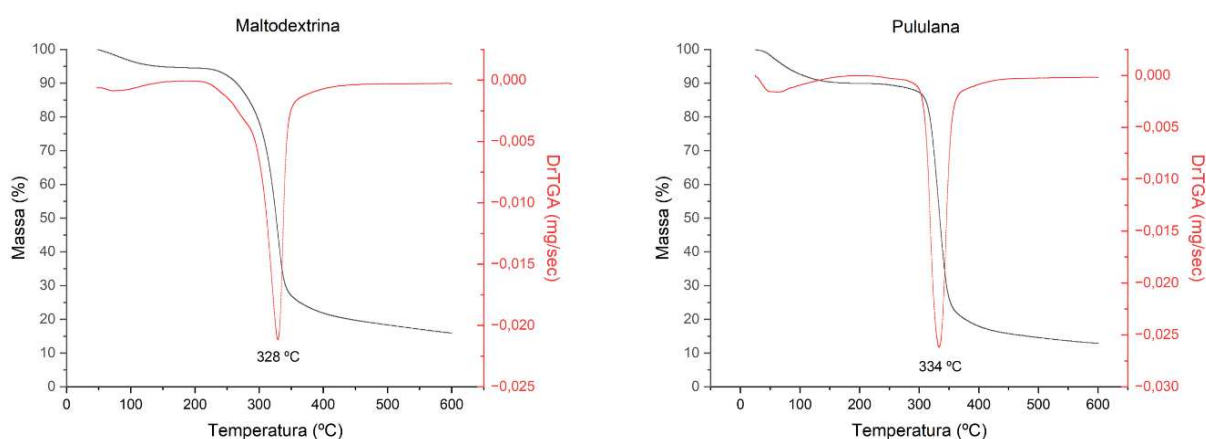
Como apresentado na Figura 7, a análise termogravimétrica da maltodextrina revelou que a maior taxa de perda de massa ocorreu a uma temperatura de 328 °C, com uma inflexão acentuada na curva de massa. Esse comportamento sugere que a partir dessa temperatura, a estrutura do material começa a se decompor de maneira mais intensa, conforme a energia térmica acumulada. A curva diferencial de termogravimetria (DTGA) confirma essa observação, mostrando um pico significativo a 328 °C, indicando a taxa máxima de decomposição da maltodextrina. Esse único pico principal de decomposição, sugere uma rápida degradação, condizente com a quebra das ligações químicas sob temperaturas elevadas. O comportamento das amostras na faixa de 25 °C a 60 °C (Figura 7), é indicativo de uma leve variação na massa, atribuída principalmente à perda de umidade ou à eliminação de compostos voláteis de baixa massa molecular.

No caso da pululana (Figura 7), a perda de massa mais significativa ocorreu a uma temperatura de 334 °C, sugerindo uma resistência térmica ligeiramente maior em comparação à maltodextrina. Até 300 °C, há pouca variação na massa, indicando a preservação da estabilidade estrutural nesse intervalo. O pico de DTGA a 334 °C

mostra que a decomposição da pululana atinge sua taxa máxima nessa temperatura. Entre 25 °C e 60 °C, assim como observado para a maltodextrina, ocorre uma pequena redução de massa atribuída à perda de água residual.

A Figura 8 ilustra que a amostra MP-C, filme sem plastificante, apresentou a maior taxa de perda de massa a 328°C, com um pico máximo na curva da DTGA nesta temperatura. Esse comportamento indicou que a mistura de maltodextrina e pululana tem uma decomposição principal nessa temperatura, característica dos dois polissacarídeos. A presença de um pico único de $T_{\max}$ é um indicativo de compatibilidade entre os polímeros empregados, comportamento que pode ser observado para todas as amostras contendo plastificantes (Widiatmo *et al.*, 2024).

Figura 7 – Termogramas da maltodextrina e pululana em pó.



As amostras MP-G e MP-X, preparadas com glicerol e xilitol exibiram $T_{\max}$ de 335°C e 338 °C, respectivamente (Figura 8). O aumento da temperatura em relação ao controle sugere que glicerol e xilitol podem ter melhorado a resistência térmica dos filmes, comportamento esperado para plastificantes, que aumentam a flexibilidade das cadeias poliméricas e retardam a degradação (Eslami *et al.*, 2023).

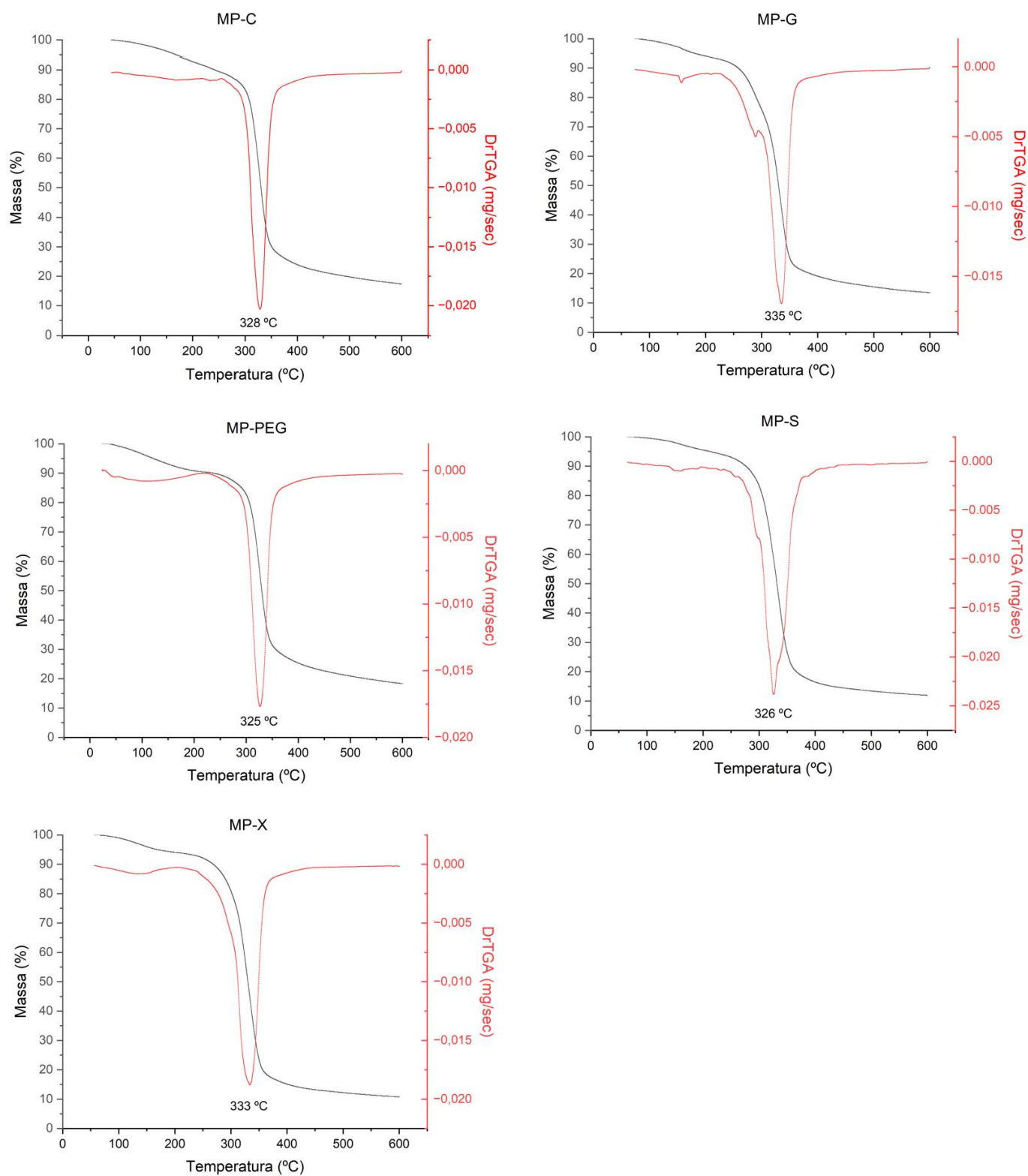
Em contrapartida, os filmes preparados com sorbitol e PEG 400 resultou em uma degradação ligeiramente antecipada, enquanto o sorbitol manteve um comportamento térmico muito próximo ao do controle, sem grandes variações na temperatura de decomposição. Possivelmente as diferentes cadeias e massas moleculares dos plastificantes resultaram em diferentes graus de interação; o uso do glicerol e xilitol, que apresentam as menores massas moleculares, permitiu maiores interações entre as cadeias dos polímeros, resultando em filmes com maior estabilidade térmica. Por sua vez, a maior massa molecular do PEG 400, resultou em

filmes menos estáveis termicamente, possivelmente por afetar a capacidade de interação entre os polímeros. De acordo com Dong *et al.* (2023), PEG 400 tem maior massa molecular e é mais difícil de entrar no espaço livre entre as moléculas dos polímeros formadores de filmes do que o sorbitol e o glicerol.

No caso das amostras preparadas com sorbitol e PEG 400 foram observadas temperaturas ligeiramente abaixo daquelas observada no filme controle e nas outras amostras adicionadas de plastificante, sugerindo que PEG 400 e sorbitol conferiram menor resistência térmica em comparação ao glicerol (Eslami *et al.*, 2023; Upcinar Durmaz, Aytac, 2021).

Todas as amostras apresentaram perda de massa na faixa de 25 °C a 60 °C (Figura 8), que foi atribuída principalmente à perda de umidade ou à eliminação de compostos voláteis de baixa massa molecular. A amostra MP-G demonstrou uma estabilidade considerável nesse intervalo, alinhada com a função do glicerol como plastificante. As amostras MP-PEG, MP-S e MP-X também mantiveram a massa relativamente constante entre 25 °C e 60 °C, indicando a capacidade desses materiais em preservar suas propriedades estruturais antes de atingir temperaturas mais elevadas de degradação.

Figura 8 – Termogramas dos ODFs à base de maltodextrina e pululana.



5.4. GRAU DE INTUMESCIMENTO EM DIFERENTES TEMPOS

O grau de intumescimento das amostras foi determinado em 20 e 40 segundos, no tempo de 60 segundos todas as amostras estavam desintegradas (Tabela 3).

Tabela 3 – Grau de intumescimento dos ODFs à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.

Amostra	Grau de intumescimento (g/g)	
	20 s	40s
MP-C	0,011 ± 0,005 ^a	–
MP-G	0,007 ± 0,293 ^{bB}	0,019 ± 0,466 ^{aA}
MP-PEG	0,010 ^B ± 0,399 ^{aB}	0,021 ± 0,830 ^{aA}
MP-S	0,009 ^B ± 0,001 ^{aB}	0,021 ± 0,315 ^{aA}
MP-X	0,011 ± 0,004 ^{aB}	0,019 ± 0,569 ^{aA}

Letras minúsculas indicam diferença significativa na mesma coluna (teste de Tukey, $p \leq 0,05$) e letras maiúsculas na mesma linha indicam diferença significativa (teste t, $p \leq 0,05$).

Em relação ao grau de intumescimento (GI), todos os filmes apresentaram aumento do GI com o tempo, de 20 para 40 s, e não houve diferença significativa entre as amostras após 40 s (Tabela 3). No tempo de 20 s, os filmes produzidos com glicerol apresentaram o menor valor de GI, possivelmente devido ao menor tamanho de cadeia e massa molecular do glicerol, o que levou a uma menor capacidade de intumescimento, resultante da maior solubilização do filme. Dong *et al.* (2023) relatam que filmes plastificados com glicerol são mais solúveis em água devido à natureza solúvel deste plastificante em comparação a outros com maiores massas, como xilitol, sorbitol e PEG 400.

Os filmes controle (MP-C) apresentaram GI semelhante aos filmes plastificados, mas em 40 s se desintegraram completamente, possivelmente devido à menor espessura (Tabela 3).

Em termos de palatabilidade, um GI mais baixo é preferível, pois um GI elevado pode indicar uma dissolução mais lenta do filme, resultando em uma experiência

sensorial menos agradável. Filmes com GI reduzido, como os elaborados com glicerol, apresentam maior solubilidade, facilitando uma dissolução mais rápida e proporcionando maior conforto durante o uso, o que favorece a aceitação sensorial do produto (Faradilla *et al.*, 2018; Wibowo *et al.*, 2023).

ODFs com maior teor de glicerol apresentam maior flexibilidade e solubilidade, pois o glicerol reduz as ligações de hidrogênio entre as cadeias poliméricas, facilitando uma dissolução mais rápida e proporcionando uma experiência sensorial mais agradável. Por outro lado, filmes contendo PEG de maior peso molecular tendem a ser mais rígidos, enquanto aqueles com PEG de menor peso molecular aumentam a elasticidade e melhoram a interação com a matriz polimérica (WIBOWO *et al.*, 2023; FARADILLA *et al.*, 2018; PAUDEL *et al.*, 2023).

5.5. PERMEABILIDADE AO VAPOR DE ÁGUA

Os resultados de permeabilidade ao vapor de água estão apresentados na Tabela 4. Foi observado que o uso de diferentes plastificantes alterou significativamente a permeabilidade ao vapor de água das amostras. Pode-se perceber que a adição dos plastificantes aumentou a permeabilidade dos filmes, exceto a adição do PEG 400, que levou ao decréscimo da PVA. Os maiores aumentos foram observados para as amostras contendo glicerol e xilitol, os plastificantes com as menores massas, e, portanto, mais solúveis em água.

A amostra MP-C, sem plastificante, apresentou uma permeabilidade ao vapor de água de $7,48 \times 10^{-13} \text{ g m}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, e o maior valor para a PVA foi observado para a amostra preparada com glicerol ($28,1 \times 10^{-13} \text{ g m}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$), seguida da amostra preparada com xilitol ($15,2 \times 10^{-13} \text{ g m}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$).

Este comportamento está alinhado ao observado tanto nos estudos de Pham *et al.* (2021) quanto por Caicedo *et al.* (2022), no qual constataram que plastificantes hidrofílicos, como o glicerol, aumentam a mobilidade das cadeias poliméricas e promovem maior interação com a água, elevando a permeabilidade. De acordo com Dong *et al.* (2023), os polióis são compostos altamente hidrofílicos e higroscópicos, e o espaçamento entre cadeias dos polímeros levando ao aumento da capacidade de se ligarem com a água, sugerindo uma diminuição no desempenho da barreira de vapor de água.

Por outro lado, os menores valores de permeabilidade ao vapor de água foram observados para as formulações MP-PEG ($5,61 \times 10^{-13} \text{ g m}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$), MP-C ($7,48 \times 10^{-13} \text{ g m}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$) e MP-S ($9,54 \times 10^{-13} \text{ g m}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$), que não diferiram estatisticamente entre si ($p > 0,05$). Esse comportamento sugere que a incorporação de PEG 400 e sorbitol não promoveu alterações significativas na barreira ao vapor de água quando comparada ao filme controle, indicando que as interações estabelecidas entre os plastificantes e a matriz de maltodextrina/pululana foram capazes de manter uma estrutura suficientemente coesa para restringir a difusão de moléculas de água através do material (Wibowo *et al.*, 2023).

Tabela 4 – Permeabilidade ao vapor de água dos filmes à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes.

Amostras	PVA $\times 10^{13}$ ($\text{g m}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$)
MP-C	$7,48 \pm 3,24^c$
MP-G	$28,1 \pm 9,72^a$
MP-PEG	$5,61 \pm 1,80^c$
MP-S	$9,54 \pm 6,80^c$
MP-X	$15,2 \pm 2,92^b$

Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$)

5.6. TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

O tempo de desintegração dos filmes à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes em solução tampão fosfato pH 6,8 está apresentado na Tabela 5. Todos os filmes apresentaram tempos de desintegração abaixo de 50 s, e para os filmes contendo plastificantes não houve diferença significativa entre as amostras. O filme produzido sem plastificante apresentou o menor tempo de desintegração ($20,3 \pm 0,79$ segundos), enquanto as formulações contendo plastificantes apresentaram tempos de desintegração mais longos, mostrando que a

presença do plastificante interfere na interação entre as cadeias poliméricas, aumentando a flexibilidade e reduzindo a solubilidade dos filmes (González-Torres *et al.*, 2021; Pham *et al.*, 2021).

Filmes com menores tempo de desintegração na boca podem trazer vantagens, especialmente para a liberação rápida dos ativos contidos no filme, o que favorece uma resposta eficiente no organismo. Este benefício é particularmente relevante em aplicações farmacêuticas e nutracêuticas, onde a ação imediata do composto ativo é desejada, além de filmes com tempos de desintegração curtos proporcionarem uma experiência sensorial mais agradável, evitando desconforto ou sensação de retenção na cavidade oral.

Outro estudo de Goudar *et al.* (2021) mostrou que a adição de PEG-400 reduziu a solubilidade dos filmes poliméricos ao promover maior interação entre as moléculas do biopolímero, o que também pode justificar o aumento do tempo de desintegração do MP-PEG.

Tabela 5 – Tempo de desintegração dos filmes à base de maltodextrina e pululana com diferentes plastificantes em solução tampão fosfato pH 6,8.

Amostras	Tempo de Desintegração (s)
MP-C	20,3 ± 0,79 ^c
MP-G	50,0 ± 4,36 ^a
MP-PEG	39,0 ± 9,96 ^a
MP-S	49,0 ± 9,87 ^a
MP-X	44,0 ± 6,85 ^a

Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$)

5.7. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)

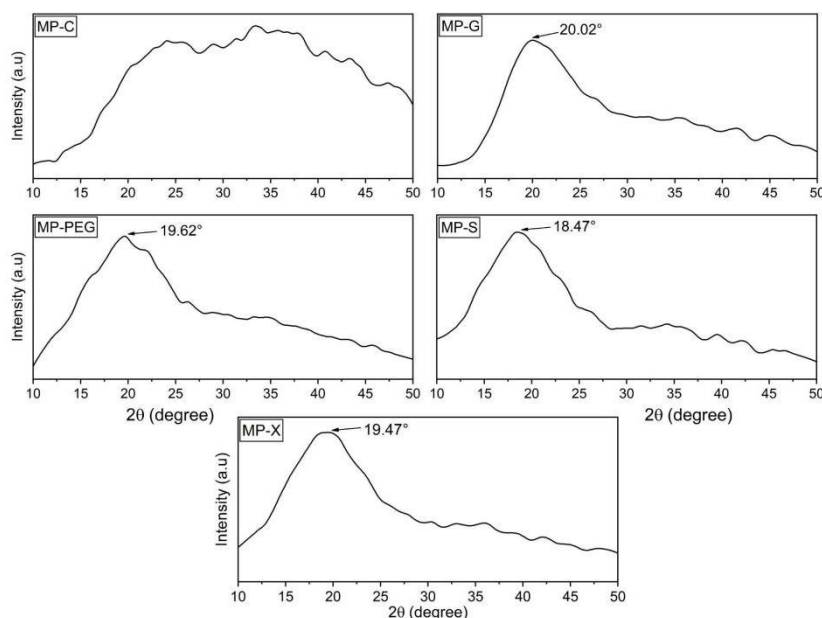
Nas análises dos testes de DRX (Figura 9) foi observado um padrão de pico largo e difuso, característico de materiais predominantemente amorfos, indicando assim que os filmes não apresentaram uma estrutura cristalina bem definida. A análise

do filme MP-C apresentou padrão amorfo, sem pico de difração definido. Na literatura, a maltodextrina normalmente apresenta um pico amplo entre $2\theta \approx 17^\circ$ e 22° , característico de materiais com baixa organização estrutural, enquanto a pululana apresenta um pico amplo em $2\theta \approx 18$ a 20° , caracterizando um material não cristalino (Qin *et al.*, 2019; Selmin *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2024).

As quatro amostras contendo plastificantes exibiram padrões de difração semelhantes, característicos de materiais amorfos, mas com pico largo na região entre 18 e 22° (Figura 8). Segundo o estudo de Ma *et al.*, (2019), o uso de plastificante pode aumentar a mobilidade das cadeias poliméricas, promovendo assim uma certa organização estrutural e elevando a cristalinidade do filme, porém isso ainda resulta em uma estrutura amplamente amorfa, como observado pelo pico de $2\theta \approx 18^\circ$ a 22° .

O perfil de DRX dos filmes indicou que os mesmos apresentaram um perfil característico de materiais amorfos, o que pode ser interessante para o desenvolvimento de ODFs, uma vez que filmes menos cristalinos apresentam menor organização estrutural (Zhao *et al.*, 2024), maior solubilidade e menores tempos de desintegração.

Figura 9 – Gráficos de DRX das amostras de filmes.



6. CONCLUSÕES

Os filmes orodispersíveis à base de maltodextrina e pululana, desenvolvidos neste trabalho, destacaram-se como uma alternativa promissora para aplicações que demandam materiais biodegradáveis e comestíveis.

Esses filmes possuem ampla aplicabilidade na indústria farmacêutica, podendo ser empregados no desenvolvimento de medicamentos para pacientes com dificuldade de deglutição, como crianças, idosos e indivíduos com disfagia. Além disso, são úteis para administrar compostos ativos de ação rápida, como analgésicos, antialérgicos e suplementos vitamínicos. A rápida desintegração também contribui para maior adesão ao tratamento e melhor experiência sensorial do usuário. Essa característica é especialmente valiosa em situações que exigem resposta terapêutica rápida, como no alívio de crises alérgicas ou na administração de medicamentos de emergência.

Entre as formulações avaliadas, todos os filmes apresentaram tempos de desintegração adequados, e poderiam ser aplicados no desenvolvimento de ODFs, sendo determinantes as propriedades físicas e químicas do princípio ativo para a escolha da melhor formulação.

Os filmes produzidos apresentaram variação de espessura em função do plastificante utilizado, com valores entre 0,100 mm (MP-C) e 0,300 mm (MP-PEG e MP-X). Apesar das diferenças, todos os filmes demonstraram boa integridade estrutural, sem rachaduras ou porosidades durante o processo de secagem.

Como próximos passos, é recomendável desenvolver formulações que integrem as vantagens dos diferentes plastificantes avaliados, visando otimizar simultaneamente a flexibilidade, a resistência mecânica e o tempo de desintegração. Além disso, será essencial realizar estudos de estabilidade a longo prazo, bem como testes em condições simuladas de armazenamento e uso, para assegurar a viabilidade desses ODFs em escala industrial.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, S.; BUDHWANI, D.; GURJAR, P.; TELANGE, D.; LAMBOLE, V. Pullulan based derivatives: synthesis, enhanced physicochemical properties, and applications. **Drug Delivery**, v. 29, n. 1, p. 3328–3339, 2022.

AHMAD, K.; DIN, Z.; ULLAH, H.; OUYANG, Q.; RANI, S.; JAN, I.; ALAM, M.; RAHMAN, Z.; KAMAL, T.; ALI, S.; KHAN, S.A.; SHAHWAR, D.; GUL, F.; IBRAHIM, M.; NAWAZ, T. Preparation and characterization of bio- based nanocomposites packaging films reinforced with cellulose nanofibers from unripe banana peels. **Die Starke**, v. 74, n. 5–6, 2022.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ASTM E-96/E96M: Standard test methods for water vapor transmission of material. **Philadelphia: ASTM**, 2023.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ASTM F882-91: Standard test methods for seal strength of flexible barrier materials. **Philadelphia: ASTM**, 2000b.

ANNAJI, M.; RAMESH, S.; POUDEL, I.; GOVINDARAJULU, M.; ARNOLD, R. D.; DHANASEKARAN, M.; BABU, R. J. Application of extrusion-based 3D printed dosage forms in the treatment of chronic diseases. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 12, p. 3551-3568, dez. 2020.

ARFAH, R. A.; AHMAD, A.; DALI, S.; DJIDE, M. N.; MAHDALIA; ARIF, A. R. Utilization of α -amylase enzyme from *Bacillus stearothermophilus* RS111B for maltodextrin production from sago starch. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 979, p. 012018, 2018. 2nd International Conference on Science (ICOS), 2–3 nov. 2018, Makassar, Indonesia.

ATTARBACHI, T.; KINGSLEY, M. D.; SPALLINA, V. New trends on crude glycerol purification: A review. **Fuel** (London, England), v. 340, n. 127485, p. 127485, 2023.

BARANAUSKAITE, J.; OCKUN, M. A.; UNER, B.; GUNGOR, B.; DUMAN, G.; TAS, C.; YESILADA, E. Development and in vitro characterization of pullulan fast dissolving films loaded with *Panax ginseng* extract, antioxidant properties and cytotoxic efficiency on lung and breast cancer cell lines. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 76, p. 103701, 2022.

BLUME, W. R.; BELTRAMI, L. V. R.; FRANCISQUETTI, E. L.; ZATTERA, A. J.; HANSEN, B.; CATTO, A. L.; BORSOI, C. Effects of different plasticizers on the physicochemical properties of cellulose nanocrystals-reinforced corn starch films. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 41, p. 371–383, 2024.

BOCQUÉ, M.; VOIRIN, C.; LAPINTE, V.; CAILLOL, S.; ROBIN, J.J. Petro-based and bio-based plasticizers: Chemical structures to plasticizing properties. **Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry**, v. 54, p. 11-33, 2016.

BORGES, A. F.; SILVA, C.; COELHO, J. F.; SIMÕES, S. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 22, n. 2, p. 237-245, 2017.

Botica Alternativa. Disponível em: https://boticaalternativa.com.br/loja/?s=filmes&post_type=product. Acesso em: 5 dez. 2023.

CAICEDO, C.; DÍAZ-CRUZ, C. A.; JIMÉNEZ-REGALADO, E. J.; AGUIRRE-LOREDO, R. Y. Effect of plasticizer content on mechanical and water vapor permeability of maize starch/PVOH/chitosan composite films. **Materials**, 2022, p. 1274, 2022.

CILURZO, F.; CUPONE, I.E.; MINGHETTI, P.; SELMIN, F.; MONTANARI, L. Fast dissolving films made of maltodextrins. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceuticals**, v. 70, n.3, p. 895-900, 2008.

CHACHLIOUTAKI, K.; TZIMTZIMIS, E. K.; TZETZIS, D.; et al. Electrospun orodispersible films of isoniazid for pediatric tuberculosis treatment. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, p. 470, 2020.

CHATURVEDI, K.; SHARMA, P.H.; DWIVEDI, S.; SHARMA, R.; DARWHEKAR, G.N. Fast dissolving oral film: an innovative approach for drug delivery. **Current Research in Pharmaceutical Sciences**, p. 01-09, 2024.

CUPONE, I.E.; SANSONE, A.; MARRA, F.; GIORI, A.M.; JANNINI, E.A. Orodispersible film (ODF) platform based on maltodextrin for therapeutical applications. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, 2022.

CUPONE, I.E.; ROSELLI, G.; MARRA, F.; RIVA, M.; ANGELETTI, S.; DUGO, L.; SPOTO, S.; FOGOLARI, M.; GIORI, A.M. Orodispersible film based on maltodextrin: A convenient and suitable method for iron supplementation. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, 2023.

CARVALHO, G. R.; MARQUES, G. S.; JORGE, L. M. M.; JORGE, R. M. M. Effect of the addition of cassava fibers on the properties of cassava starch composite films. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 38, p. 341–349, 2021.

DESAI, N.; MASEN, M.; CANN, P.; HANSON, B.; TULEU, C.; ORLU, M. Modernising orodispersible film characterisation to improve palatability and acceptability using a toolbox of techniques. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 4, p. 732, 2022.

DONG, Y.; LI, Y.; MA, Z.; RAO, Z.; ZHENG, X.; TANG, X.; LIU, J. Effect of polyol plasticizers on properties and microstructure of soluble soybean polysaccharide edible films. **Food Packaging and Shelf Life**, v.35, p. 101023, 2023.

EL-SETOUHY, D. A.; ABD EL-MALAK, N. S. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 3, p. 1018–1025, 2010.

ESIM, O.; OZKAN, C.K.; KURBANOGU, S.; ARSLAN, A.; CETIN TAS, C.; SAVASER, A. OZKAN, S.A.; OZKAN, Y. Development and in vitro/in vivo evaluation of dihydroergotamine mesylate loaded maltodextrin-pullulan sublingual films. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 45, n. 6, p. 914–921, 2019.

ESLAMI, Z.; ELKOUN, S.; ROBERT, M.; ADJALLÉ, K. A Review of the effect of plasticizers on the physical and mechanical properties of alginate-based films. **Molecules** v. 28, p. 6637, 2023.

Farmácia Eficácia - Farmácia Eficácia. Disponível em: < <https://www.farmaciaeeficacia.com.br/catalogsearch/result/?q=filmes> >. Acesso em: 3 fev. 2025.

FAHEEM, S., HAMEED, H., ZAMAN, M., PAIVA-SANTOS, A. C., EREEJ, N. Buccal films: an assessment of protuberant features, manufacturing contemplations, formulation techniques & characterization strictures. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 74, n.4, p.297–316, 2025.

FERLAK, J.; GUZENDA, W.; OSMAŁEK, T. Orodispersible films—current state of the art, limitations, advances and future perspectives. **Pharmaceutics** **2023**, 15, 361.

FRANCESCHINI, I.; SELMIN, F.; PAGANI, S.; MINGHETTI, P.; CILURZO, F. Nanofiller for the mechanical reinforcement of maltodextrins orodispersible films. **Carbohydrate Polymers**, v. 136, p. 676-681, 2016.

GOUDAR, N.; VANJERI, V. N.; HIREMANI, V. D.; GASTI, T.; D'SOUZA, O. J.; CHOUGALE, R. B.; MASTI, S. P. Evaluation of spectroscopic, microscopic and hydrophobic properties of cetrimide and polyethylene glycol-400 plasticized ethyl cellulose films. **Chemical Data Collections**, v. 36, p. 100796, 2021.

GUPTA, M.S.; KUMAR, T.P.; GOWDA, V.D. Orodispersible thin film: A new patient-centered innovation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 59, 101843, 2020.

GUPTA, M.S.; KUMAR, T.P.; GOWDA, V.D.; ROSENHOLM, J.M. Orodispersible films: Conception to quality by design. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 178, 113983, 2021.

GUPTA, M.S.; KUMAR, T.P.; REDDY, D.; PATHAK, K.; GOWDA, D.V.; BABU, A.V.N.; AODAH, A.H.; KHAFAGY, E.-S.; ALOTAIBI, H.F.; ABU LILA, A.S.; MOIN, A.; HUSSIN, T. Development and characterization of pullulan-based orodispersible films of iron. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, 2023.

HALES, D.; BOGDAN, C.; TEFAS, L.R.; CORNILĂ, A.; CHIVER, M.-A.; TOMUȚĂ, I.; CASIAN, T.; IOVANOV, R.; KATONA, G.; AMBRUS, R. Exploring vacuum

compression molding as a preparation method for flexible-dose pediatric orodispersible films. **Pharmaceuticals**, v. 17, p.934, 2024.

HAZROL, M. D.; SAPUAN, S. M.; ZAINUDIN, E. S.; ZUHRI, M. Y. M.; WAHAB, N. I. A. Corn starch (Zea mays) biopolymer plastic reaction in combination with sorbitol and glycerol. **Polymers**, v. 13, n. 2, p. 242, 2021.

HSIUNG, E.; CELEBIOGLU, A.; CHOWDHURY, R.; KILIC, M.E.; DURGUN, E.; ALTIER, C.; UYAR, T. Antibacterial Nanofibers of Pullulan/Tetracycline-Cyclodextrin Inclusion Complexes for Fast-Disintegrating Oral Drug Delivery. **Journal of Colloid Interface Science**, v. 610, p. 321–333, 2022.

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.

HUANBUTTA, K., SRIAMORNSAK, P., SINGH, I., & SANGNIM, T. Manufacture of 2D-printed precision drug-loaded orodispersible film prepared from tamarind seed gum substrate. **Applied sciences**, v. 11, n. 13, p. 5852, 2021.

HUNTRAKUL, K.; HARNKARNSUJARIT, N. Effects of plasticizers on water sorption and aging stability of whey protein/carboxy methyl cellulose films. **Journal of Food Engineering**, v. 272, p. 109809, 2020.

KALMER, R. R., KARIMI, A., GOLIZADEH, M., MOHAMMADI HADDADAN, M., AZIZI, M., RAMEZANALIZADEH, H., & GHANBARI, M. Effect of different molecular weights of polyethylene glycol as a plasticizer on the formulation of dry powder inhaler capsules: Investigation of puncturing size, morphologies, and surface properties. **Arabian journal of chemistry**, v. 15, n. 11, p. 104239, 2022.

KHALID, G. M.; MUSAZZI, U. M.; SELMIN, F.; FRANZÈ, S.; MINGHETTI, P.; CILURZO, F. Extemporaneous printing of diclofenac orodispersible films for pediatrics. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 47, n. 4, p. 636-644, 2021.

KUMAR, R.; LAL, N.; RAHAT, R.; *et al.* Therapeutic potential and formulation considerations of orally disintegrating films in acute disorders. **Discover Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 1, 2025.

LEE, Y.; KIM, K.; KIM, M.; *et al.* Orally disintegrating films focusing on formulation, manufacturing process, and characterization. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 47, p. 183-201, 2017.

MA, XIANGUANG; QIAO, CONGDE; WANG, XUJIE; YAO, JINSHUI; XU, JING. Structural characterization and properties of polyols plasticized chitosan films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 135, p. 240–245, 2019.

MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E.; YAMASHITA, F. Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 1, p. 137, 2010.

MATEESCU, G.; ISPAS-SZABO, P.; ASSAAD, E. **Controlled drug delivery: the role of self-assembling multi-task excipients**. Woodhead Publishing Series in Biomedicine, 2015. p. 163-223.

MUTHUSAMY, S.; ANANDHARAJ, S. J.; KUMAR, P. S.; MEGANATHAN, Y.; VO, D. V. N.; VAIDYANATHAN, V. K.; MUTHUSAMY, S. Microbial pullulan for food, biomedicine, cosmetic, and water treatment: A review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 20, p. 3199-3234, 2022.

PRAJAPATI, Vipul D.; CHAUDHARI, Anita M.; GANDHI, Abhishek K.; MAHERIYA, Pankaj. Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 2075-2085, 2018.

PAUDEL, S.; REGMI, S.; JANASWAMY, S. Effect of glycerol and sorbitol on cellulose-based biodegradable films. **Food Packaging and Shelf Life**, 37, 101090, 2023.

QIN, Z.-Y., JIA, X.-W., LIU, Q., KONG, B.-H., & WANG, H. Fast dissolving oral films for drug delivery prepared from chitosan/pullulan electrospinning nanofibers. **International journal of biological macromolecules**, v. 137, p. 224–231, 2019.

RATHER, G.A.; PATWEKAR, F.; PATWEKAR, M.; HUSSAIN, M.A.; NAFEES, H. Role of plasticizers for the development of polysaccharide-based edible films. In: Amin, T., Naik, H.R., Hussain, S.Z., Wani, S.M. (eds) **Polysaccharide based films for food packaging: fundamentals, properties and applications**. Springer: Singapore.

RAWAT, B.S.; BADOLA, A.; RAJPUT, S.K.; SEMALTY, A.; KUMAR, R.; PANDEY, S.; PATHAK, V.M. A review on orodispersible film-based novel drug delivery system. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 17, n.7, p.3480-3488.

RECKITT BENCKISER PHARMACEUTICALS, INC. Receives FDA Approval for Suboxone (Buprenorphine and Naloxone) Sublingual Film C-III. **Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc**, 2010.

SALAWI, A. An insight into preparatory methods and characterization of orodispersible film-A review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 7, p. 844, 2022.

SAÚDE, M. **Ondif**. Disponível em: <<https://www.mantecorpsaude.com.br/produtos/ondif>>. Acesso em: 27 jan. 2025.

SELMIN, F.; KHALID, G. M.; MUSAZZI, U. M.; DEMARTIN, F.; MINGHETTI, P.; CILURZO, F. Relevance of production method on the physical stability and in vitro biopharmaceutical performances of olanzapine orodispersible film. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 603, p. 120697, 2021.

SHAH, K.A.; LI, G.; SONG, L.; GAO, B.; HUANG, L.; LUAN, D.; IQBAL, H.; CAO, Q.; MENAA, F.; LEE, B.J.; ALNASSER, S.M.; ALSHAHRANI, S.M.; CUI, J. Rizatriptan-loaded oral fast dissolving films: Design and characterizations. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 12, p. 2687, 2022a.

SHAH, K. A.; GAO, B.; KAMAL, R.; RAZZAQ, A.; QI, S.; ZHU, Q. N.; LINA, S.; HUANG, L.; CREMIN, G.; IQBAL, H.; MENAA, F.; CUI, J. H. Development and characterizations of pullulan and maltodextrin-based oral fast-dissolving films employing a Box-Behnken experimental design. **Materials**, v. 15, n. 10, p. 3591, 2022b.

SHAHZAD, Y.; MAQBOOL, M.; HUSSAIN, T.; YOUSAF, A. M.; KHAN, I. U.; MAHMOOD, T.; JAMSHAD, M. Natural and semisynthetic polymers blended

orodispersible films of citalopram. **Natural Product Research**, v. 34, n. 1, p. 16-25, 2019.

SHARMA, Ruchi; JOSHI, Deepika; SINGH, Bhavana; SEMWAL, Nidhi. A review on orodispersible film: A novel approach of drug delivery system. **World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences**, v. 12, n. 01, p. 001–011, 2022.

SILVA, P. C. DA, COLUCCI, L. A., SILVA, L. L. DA, MOLINA, C., DUQUE, M. D., & RODRIGUES, L. N. C. Mechanical, optical, and physicochemical properties of HPMC-based doxazosin mesylate orodispersible films. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 59, 2023.

SINGH, R. S.; KAUR, N.; RANA, V.; KENNEDY, J. F. Pullulan: a novel molecule for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 171, p. 102–121, 2017.

SUEIRO, A. C. **Desenvolvimento de filmes orodispersíveis a base de amido de mandioca, proteína de soja, gelatina e pululana**. 2018, Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Universidade Estadual de Londrina.

TERAZAS-HERNANDEZ, Jorge A.; BERRIOS, Jose De J.; GLENN, Gregory M.; IMAM, Syed H.; WOOD, Delilah; BELLO-PÉREZ, Luis A.; VARGAS-TORRES, Apolonio. Properties of cast films made of chayote (*Sechium edule Sw.*) tuber starch reinforced with cellulose nanocrystals. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 23, p. 30–37, 2015.

The European pharmacopoeia commission - European directorate for the quality of medicines & HealthCare - EDQM. Disponível em: <<https://www.edqm.eu/en/the-european-pharmacopoeia-commission>>. Acesso em: 6 de outubro de 2024.

THOMAS, N.; PULUHULAWA, L.E.; CINDANA MO'O, F.R.; RUSDIN, A.; GAZZALI, A.M.; BUDIMAN, A. Potential of pullulan-based polymeric nanoparticles for improving drug physicochemical properties and effectiveness. **Polymers**, v.16, p. 2151, 2024.

TORRES-MAYANGA, P. C., LACHOS-PEREZ, D., MUDHOO, A., KUMAR, S., BROWN, A. B., TYUFEKCHIEV, M., DRAGONE, G., MUSSATTO, S. I., ROSTAGNO,

M. A., TIMKO, M., & FORSTER-CARNEIRO, T. Production of biofuel precursors and value-added chemicals from hydrolysates resulting from hydrothermal processing of biomass: A review. *Biomass & bioenergy*, v. 130, n. 105397, p. 105397, 2019.

TOXQUI-TERÁN, A.; LEYVA-PORRAS, C.; RUÍZ-CABRERA, M.Á.; CRUZ-ALCANTAR, P.; SAAVEDRA-LEOS, M.Z. Thermal study of polyols for the technological application as plasticizers in food industry. **Polymers**, v.10, n.5, p.467, 2018.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FDA, CDER. Guidance for Industry – Orally Disintegrating Tablets. 2008.

UCPINAR DURMAZ, B.; AYTAC, A. Effects of polyol-based plasticizer types and concentration on the properties of polyvinyl alcohol and casein blend films. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 29, n. 1, p. 313–322, 2021.

VUDDANDA, P. R.; MONTENEGRO-NICOLINI, M.; MORALES, J. O.; VELAGA, S. Effect of plasticizers on the physico-mechanical properties of pullulan based pharmaceutical oral films. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 96, 290–298, 2017.

WEST, T. P. Production of the polysaccharide pullulan by *Aureobasidium pullulans* cell immobilization. **Polysaccharides**, v. 3, n. 3, p. 544–555, 2022.

WIDIATMO, J. V., MISAWA, T., SAITO, I., NAKANO, T., & KAWAMURA, Y. T-T90 measurements using acoustic gas thermometer up to gallium melting point in neon gas. **AIP Conference Proceedings**. 2024.

WILKING, J. N.; ANGELINI, T. E.; SEMINARA, A.; BRENNER, M. P. Biofilms as complex fluids. **MRS Bulletin**, v. 36, n. 5, p. 385-391, 2011.

WYPIP, M.; RAI, M.; ZEMLJIČ, L. F.; BRAČIČ, M.; HRIBERNIK, S.; GOLINŠKA, P. Pullulan-based films impregnated with silver nanoparticles from the *Fusarium culmorum* strain JTW1 for potential applications in the food industry and medicine. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, p. 1241739, 2023

WONGPHAN, P.; HARNKARNSUJARIT, N. Characterization of starch, agar and maltodextrin blends for controlled dissolution of edible films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 156, p. 80–93, 2020.

ZAKI, R. M.; ALFADHEL, M.; SESHADRI, V. D. D.; ALBAGAMI, F.; ALROBAIAN, M.; TAWATI, S. M.; WARSI, M. H.; ALMURSHEDI, A. S. Fabrication and characterization of orodispersible films loaded with solid dispersion to enhance Rosuvastatin calcium bioavailability. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 31, n. 1, p. 135-146, 2023.