



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANA CLAUDIA SUEIRO

**DESENVOLVIMENTO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS À
BASE DE AMIDO DE MANDIOCA, PROTEÍNA DE SOJA,
GELATINA E PULULANA**

Londrina
2018

ANA CLAUDIA SUEIRO

**DESENVOLVIMENTO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS À
BASE DE AMIDO DE MANDIOCA, PROTEÍNA DE SOJA,
GELATINA E PULULANA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia do Departamento de Bioquímica e Biotecnologia da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Suzana Mali de Oliveira.
Co-orientador: Prof. Dr. Renê Oliveira Couto.

Londrina
2018

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

Sueiro, Ana Cláudia.

Desenvolvimento de filmes orodispersíveis à base de amido de mandioca, proteína de soja, gelatina e pululana / Ana Cláudia Sueiro. - Londrina, 2018.
71 f. : il.

Orientador: Suzana Mali de Oliveira.

Coorientador: Renê Oliveira Couto.

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, , 2018.

Inclui bibliografia.

1. Filmes orodispersíveis - Tese. 2. Forma farmacêutica - Tese. 3. Biopolímeros - Tese. I. Mali de Oliveira, Suzana. II. Oliveira Couto, Renê . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. . IV. Título.

ANA CLAUDIA SUEIRO

**DESENVOLVIMENTO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS À BASE DE
AMIDO DE MANDIOCA, PROTEÍNA DE SOJA, GELATINA E
PULULANA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia do Departamento de Bioquímica e Biotecnologia da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Suzana Mali de Oliveira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dr^a. Audrey Alessandra Stinghen Garcia
Lonni
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dr^a. Paula Cristina de Sousa Faria
Tischer
Angelus - Ciência e Tecnologia

Londrina, 22 de fevereiro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu força, luz e a oportunidade para a realização deste trabalho.

A Prof. Dra. Suzana Mali, que me orientou e acompanhou todas as etapas deste trabalho, sempre me incentivando. Sou muito grata por todos os ensinamentos, pela paciência e apoio dedicado todos esses anos.

Aos meus pais Claudia e Edson, que com muito amor e apoio, não mediram esforços para que eu concluísse mais essa etapa da minha vida.

Ao meu noivo Ricardo por todo o incentivo, paciência e apoio em todos os momentos de dificuldade, sempre com muito amor e carinho.

A minha família, pela confiança e motivação.

Aos amigos pela força e companheirismo, mesmo os distantes, fizeram toda a diferença pra mim.

Aos professores do Curso, pelos ensinamentos.

Ao pessoal do laboratório de Bioquímica e Biotecnologia, em especial ao Técnico Nelson, por toda a ajuda e bons momentos.

Ao Prof. Dr. Renê Oliveira Couto que colaborou e ajudou na realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Espectroscopia da Central Multiusuária de Laboratórios de Pesquisa da UEL, pelas análises realizadas.

A Fundação Capes, pelo apoio financeiro.

A todos que, com boa intenção, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho, muito obrigada.

“Não tente ser uma pessoa de sucesso.
Em vez disso, seja uma pessoa de valor”
(Albert Einstein)

SUEIRO, Ana Claudia. **Desenvolvimento de filmes orodispersíveis à base de amido de mandioca, proteína de soja, gelatina, pululana**. 2018. 71 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

Os filmes orodispersíveis são considerados uma forma farmacêutica sólida alternativa, e são definidos como películas finas empregadas como carreadoras de fármaco para absorção direta na cavidade bucal. Esta nova forma farmacêutica é composta de materiais capazes de desintegrar-se e liberar o fármaco utilizando como solvente a umidade da saliva, evitando assim, a sua degradação por enzimas e líquidos gastrointestinais, bem como a sua inativação devido ao efeito da primeira passagem ao nível hepático. Uma variedade de polímeros estão disponíveis para preparação desses filmes, polímeros estes que podem ser utilizados puros ou em combinação com outros materiais, para obtenção das propriedades desejadas. No presente trabalho foram desenvolvidas pré-formulações de filmes de desintegração bucal à base de amido de mandioca, gelatina, pululana e proteína de soja pelo processo de *casting* empregando-se delineamento experimental de misturas quaternárias, e os materiais obtidos foram caracterizados quanto à análise subjetiva, solubilidade em água, permeabilidade ao vapor de água (PVA), propriedades mecânicas, solubilidade em função do tempo, grau de intumescimento, tempo de desintegração, microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), calorimetria exploratória diferencial (DSC). Os filmes produzidos contendo gelatina pura obtiveram os melhores resultados, resultando em películas com excelente manuseabilidade e homogeneidade, o que foi confirmado por MEV, mostrando uma superfície sem poros ou rugosidades, e uma solubilidade de 100%, que foi obtida também para os filmes obtidos pela mistura binária de gelatina e pululana. Além disso, os filmes de gelatina pura apresentaram os maiores valores de PVA ($1,26 \times 10^{-10}$ g/msPa) e resistência máxima à tração (6,96 MPa). A combinação de gelatina e pululana resultou em filmes com os maiores resultados de grau de intumescimento (463,8 %), e os filmes contendo apenas pululana se destacaram com 70,7 % de massa dissolvida em 5 min, seguido da formulação contendo gelatina e pululana com 55,1 % em 5 min. Os resultados do tempo de desintegração podem classificar a blenda de gelatina e pululana como filmes de liberação sustentada, pois não se desintegraram no período de 1 h, resultados esses que indicam que os filmes obtidos com a mistura binária de gelatina e pululana e gelatina pura foram os mais promissores nesse estudo para a aplicação como filmes orodispersíveis.

Palavras-chave: Biopolímeros. Filmes de Desintegração bucal. Filmes Orodispersíveis. Forma farmacêutica.

SUEIRO, Ana Claudia. **Development of orodispersible films based on cassava starch, soy protein, gelatin, pullulan.** 2018. 71 p. Dissertation (Master's degree in Biotechnology) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Orodispersible films are considered as an alternative solid pharmaceutical form, and are defined as thin films used as drug carriers for direct absorption into the oral cavity. This new pharmaceutical form consists of material able to disintegrate and release the drug using as solvent the moisture in saliva, preventing their degradation by enzymes and gastrointestinal fluids, and also its inactivation due to the effect of the first passage level hepatic. Several polymers are available for the preparation of such films, and these polymers can be used neat or in combination with other materials to obtain the desired properties. In the present work, it was developed pre-formulations of buccal disintegration films based on cassava starch, gelatin, pullulan, and soy protein by the casting process employing a quaternary mixture experimental design, and the materials were characterized on subjective analysis, solubility in water, water vapor permeability (WVP), mechanical properties, solubility as a function of time, swelling degree, disintegration time, scanning electron microscopy, Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR) and differential scanning calorimetry (DSC). The produced films containing pure gelatin had the best results, resulting in films having excellent handling and homogeneity, which was confirmed by scanning electron microscopy, showing a surface without pores or roughness, and a solubility of 100 %, which was also obtained for the films by the binary mixture of gelatin and pullulan. In addition, the pure gelatin films had the highest values of WVP (1.26×10^{-10} g/m.s.Pa) and maximum tensile strength (6.96 MPa). The combination of gelatin and pullulan resulted in films with higher swelling degree (463.8 %), and only films containing pullulan stood to 70.7 % mass dissolved in 5 min, followed by formulation containing gelatin and pullulan with 55.1 % in 5 min. The results of the disintegration time allowed to classify the gelatin and pullulan blend as films of sustained release, because they did not disintegrate in the period of 1 h, these results indicate that the films obtained with the binary mixture of gelatin and pullulan were the most promising in this study for the application as orodispersible films.

Keywords: Biopolymers. Oral desintegrating film. Orodispersible film. Pharmaceutical form.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Estrutura química da amilose(a) e amilopectina(b)	23
Figura 2	– Estrutura química da pululana.....	27
Figura 3	– Esquema da estrutura do tecido da mucosa bucal, contendo as diferentes vias de absorção de fármacos.....	32
Figura 4	– Filme formulado com a mistura binária de pululana e proteína de soja (ensaio 9).....	42
Figura 5	– Aspecto visual dos filmes, ensaios 1 ao 12, sendo: 1 - amido, 2 - proteína de soja, 3 - gelatina, 4 - pululana, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 e 12 - mistura dos quatro polímeros	43
Figura 6	– Gráfico de contorno para a resposta de solubilidade (%) dos filmes em função dos teores de amido, gelatina e pululana (a) e amido, proteína de soja e pululana (b)	47
Figura 7	– Gráfico de contorno para a resposta da PVA.....	48
Figura 8	– Gráficos de contorno para as respostas das propriedades mecânicas dos filmes: (a) tensão máxima na ruptura (MPa), (b) alongação na ruptura (%).....	49
Figura 9	– Efeito das diferentes formulações na solubilidade dos filmes em função do tempo (0,5, 1, 2, 3 ,5 min), sendo: 1 - amido, 2 - proteína de soja, 3 - gelatina, 4 - pululana, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 e 12 - mistura dos quatro polímeros. ^a Letras diferentes no mesmo tempo indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$).....	51
Figura 10	– Grau de intumescimento dos filmes em função do tempo (0,5, 1, 2, 3 ,5 min), sendo: 1 - amido, 2 - proteína de soja, 3 - gelatina, 4 - pululana, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 - mistura dos quatro polímeros, 12 - mistura dos quatro polímeros. ^a Letras diferentes	

no mesmo tempo indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$)	53
Figura 11 –Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos filmes, sendo: (a) amido, (b) proteína de soja, (c) gelatina, (d) pululana, (e) amido e gelatina, (f) proteína de soja e gelatina, (g) gelatina e pululana (h) mistura dos 4 polímeros	56
Figura 12 –Espectros de FT-IR dos filmes produzidos, sendo: (a) amido, (b) proteína de soja, (c) gelatina, (d) pululana, (e) amido e gelatina, (f) proteína de soja e gelatina, (g) gelatina e pululana (h) mistura dos 4 polímeros	57
Figura 13 –Curvas de DSC para as diferentes formulações de filmes, sendo: (a) amido, (b) proteína de soja, (c) gelatina, (d) pululana, (e) amido e gelatina, (f) proteína de soja e gelatina, (g) gelatina e pululana (h) mistura dos 4 polímeros	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –Propriedades filmes orodispersíveis	20
Tabela 2 –Delineamento experimental de misturas quaternárias empregado para o preparo dos filmes	35
Tabela 3 –Resultados da avaliação subjetiva dos filmes	41
Tabela 4 –Resultados de solubilidade, permeabilidade ao vapor de água e propriedades mecânicas dos filmes produzidos com diferentes teores de amido, proteína de soja, gelatina e pululana	44
Tabela 5 –Coeficientes de regressão das variáveis resposta e análise de variância dos modelos polinomiais	45
Tabela 6 –Tempo de desintegração das diferentes formulações de filmes em pH 6,8 sendo: 1 - amido, 2 - proteína de soja, 3 - gelatina, 4 - pululana, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 e 12 - mistura dos quatro polímeros.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
ODF	Filmes Orodispersíveis
PVA	Permeabilidade ao vapor de água
RMT	Resistência Máxima à Tração

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1	DEFINIÇÕES DE FILMES ORODISPERSÍVEIS (ODFs)	18
3.2	BIOPOLÍMEROS EMPREGADOS NA PRODUÇÃO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS	22
3.2.1	Amido	22
3.2.2	Gelatina	24
3.2.3	Proteína de soja	25
3.2.4	Pululana	26
3.3	PROCESSOS DE PRODUÇÃO DOS FILMES ORODISPERSÍVEIS	28
3.3.1	Método de “ <i>casting</i> ”	28
3.3.2	Extrusão a quente	29
3.3.3	Método de calandragem	30
3.4	MECANISMOS DE ABSORÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS PELA MUCOSA ORAL	30
4	MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1	MATERIAIS	34
4.1.1	Produção da solução tampão fosfato salino (pH = 6,8)	34
4.2	MÉTODOS	34
4.2.1	Produção de Filmes	34
4.2.2	Caracterização dos Filmes	35
4.2.2.1	Avaliação Subjetiva	35
4.2.2.2	Solubilidade em água	36
4.2.2.3	Permeabilidade ao vapor de água (PVA)	36
4.2.2.4	Propriedades Mecânicas	37
4.2.2.5	Solubilidade em função do tempo (pH 6,8)	37

4.2.2.6	Grau de intumescimento	38
4.2.2.7	Tempo de Desintegração	38
4.2.2.8	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	39
4.2.2.9	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR).....	39
4.2.2.10	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	39
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1	Caracterização dos Filmes.....	41
5.1.1	Avaliação Subjetiva	41
5.1.2	Análise Estatística dos Modelos Obtidos	43
5.1.3	Solubilidade em água.....	46
5.1.4	Permeabilidade ao vapor de água (PVA)	47
5.1.5	Propriedades mecânicas.....	48
5.1.6	Solubilidade em função do tempo	50
5.1.7	Grau de intumescimento	51
5.1.8	Tempo de desintegração.....	53
5.1.9	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	55
5.1.10	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR).....	56
5.1.11	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	57
	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	ANEXOS.....	69
	ANEXO A – Depósito de pedido de patente.....	70

1 INTRODUÇÃO

Os filmes orodispersíveis são películas finas produzidas de forma a se desintegrar, dissolver e liberar todo o componente ativo na cavidade bucal, com a vantagem de apresentarem elevada área de contato, garantindo uma maior superfície para liberação do fármaco em relação a outros métodos (DIXIT; PUTHLI, 2009). Além disso, os filmes são de fácil manuseio e transporte, e podem ser produzidos a partir de uma grande diversidade de macromoléculas, levando em consideração as propriedades físico-químicas do componente ativo de interesse (DIXIT; PUTHLI, 2009; HASHIDE et al., 2012; NISHIGAKI et al., 2012).

Estudos recentes sobre filmes orodispersíveis mostraram-se cada vez mais importantes, devido a suas propriedades e aplicações, destacando o uso em higiene bucal, alimentos e principalmente na liberação de fármacos. Essa tecnologia é uma nova alternativa para substituição das formas farmacêuticas tradicionais, tais como líquidos, comprimidos e cápsulas, devido aos vários benefícios que oferecem, como dosagem rápida e precisa, formato seguro, eficaz e portátil, não exige o uso de água ou utensílio para ingestão. Além disso, apresenta vantagem para pacientes pediátricos, geriátricos, psiquiátricos, ou com alguma condição que dificulte a deglutição (CHOUDHARY et al., 2011).

Outro fator a ser considerado é o aumento da biodisponibilidade, considerando que ativos incorporados a sistemas que apresentam sua função e/ou absorção no trato gastro intestinal estão sujeitos ao efeito hepático de primeira passagem e conseqüentemente à degradação por enzimas e variações de pH, o que não ocorre com a absorção direta pela mucosa bucal (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2006).

Uma variedade de polímeros estão disponíveis para preparação desses filmes, podendo ser utilizados sozinhos ou em combinação para obtenção das propriedades desejadas (CHOUDHARY et al., 2011). Há diversas patentes que citam os polímeros propostos para a preparação destes filmes (VERRALL et al., 2004). Pululana (KULKARNI et al., 2004; CHOUDHARY et al., 2011), amidos e maltodextrina foram relatados como bons formadores de películas (DZIJA et al., 2003; SORG et al., 2004).

A pululana, uma α -glucana de origem fúngica produzida pelo microrganismo *Aureobasidium pullulan* é constituída de subunidades repetitivas de

maltotriose e um pequeno número de unidades de maltotetraoses, unidas por ligações α (1 \rightarrow 6), se apresenta como um material compatível em misturas com amido, é facilmente solúvel em água e produz pastas e filmes incolores, inodoros e atóxicos (KIM et al., 2014; PATTANAYAIYING et al., 2015; SUEIRO et al., 2016). Estudos realizados com a pululana mostraram que esse biopolímero pode ser utilizado como veículo para compostos bioativos, filmes comestíveis, embalagens para alimentos e produtos farmacêuticos (TONG et al., 2008; WU et al., 2013). Apesar de suas muitas vantagens, seu custo elevado tem limitado sua ampla aplicação industrial (XIÃO et al., 2012; KIM et al., 2014). Muitos pesquisadores vêm tentando superar o elevado custo com a utilização de misturas com outros polissacarídeos, tais como, derivados de celulose e amido (KRISTO et al., 2006; TROVATTI et al., 2012; WU et al., 2013; SUEIRO et al., 2016).

A associação de polímeros naturais tem se mostrado uma alternativa promissora na tentativa de otimizar mecanismos de liberação de novos compostos envolvidos em sistemas terapêuticos voltados para a indústria farmacêutica. A gelatina, por exemplo, têm atendido inúmeras expectativas científicas voltadas a este propósito, devido às suas boas características filmogênicas, proveniente da sua capacidade de formar matrizes poliméricas, baixo custo e ausência de resíduos tóxicos (CODAGNONE et al., 2004; SHUTAVA et al., 2009).

Além da gelatina, algumas proteínas de origem vegetal podem ser empregadas com esta finalidade. Dentre estas proteínas, a proteína de soja tem a vantagem de ser economicamente competitiva, biodegradável e de fácil disponibilidade, além de o Brasil ser o maior exportador de soja do mundo. A alta capacidade de retenção de água da proteína de soja é um importante atributo para sua aplicação industrial e alimentícia (KAPLAN, 1998).

O amido é um material de baixo custo e elevada disponibilidade, sendo uma alternativa bastante promissora para produção de filmes a serem utilizados na indústria farmacêutica, uma vez que é biodegradável e seguro para consumo humano (BERTUZZI et al., 2007). Filmes à base de amido possuem propriedades mecânicas com resistência à tração e alongação na ruptura comparáveis às películas produzidas com polímeros sintéticos (LOURDIN et al., 1997; PARRA et al., 2004; YAN et al., 2012). No entanto, a sua elevada higroscopicidade resulta em filmes mais frágeis e susceptíveis às variações de

umidade relativa durante o seu armazenamento (KOSKINEN et al., 1996), o que torna sua aplicação limitada.

Existem duas abordagens principais que têm sido adotadas para superar os inconvenientes dos filmes à base de amido, que são modificações químicas ou a incorporação de outros compostos (VEIGA et al., 2005; XIAO et al., 2012). Ao invés da modificação do amido, a incorporação de aditivos é preferida devido à sua simplicidade (KIM et al., 2015).

Existem poucas apresentações de filmes orodispersíveis com finalidade farmacêutica comercializadas no Brasil, alguns exemplos são as películas para problemas respiratórios contendo bromidrato de dextrometorfano da marca Trimedal® (Novartis), porém em alguns países já existem outros fármacos veiculados nessa forma farmacêutica, como o Melatonin® (Jamieson) para a melhora do sono, e o fármaco ondansetrona (Zuplenz®, Praelia), antiemético indicado para pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia, ambos comercializados nos Estados Unidos, entre outros. Diante disto, a proposta do presente trabalho foi desenvolver filmes orodispersíveis à base de amido de mandioca, pululana, gelatina e proteína de soja, bem como caracterizá-los quanto à sua microestrutura, propriedades mecânicas, de barreira, solubilidade, grau de intumescimento, tempo de desintegração, calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral a produção e caracterização de filmes orodispersíveis à base de amido, pululana, gelatina e proteína de soja, pela técnica de *casting*, com vistas à sua aplicação na área farmacêutica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as melhores condições de preparo dos filmes, padronizando tempo e temperatura de mistura dos materiais;
- Estudar os efeitos de diferentes proporções de amido de mandioca, pululana, gelatina e proteína de soja na solubilidade, permeabilidade ao vapor de água, grau de intumescimento, tempo de desintegração, microestrutura, propriedades mecânicas e térmicas dos filmes produzidos empregando-se o delineamento experimental de misturas quaternárias;
- Selecionar as melhores formulações a serem empregadas em estudos futuros na área farmacêutica.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 DEFINIÇÕES DE FILMES ORODISPERSÍVEIS (ODFs)

Os sistemas de liberação rápida de fármacos foram inicialmente desenvolvidos no final dos anos 70 como uma alternativa aos comprimidos, cápsulas e xaropes para pacientes pediátricos e geriátricos, com dificuldades em engolir sólidos nas formas farmacêuticas tradicionais. Em resposta a esta necessidade, comercializou-se uma variedade de formatos de comprimidos de desintegração oral. A maioria desses produtos foi formulada para dissolver em menos de um minuto em contato com a saliva, e assim formar uma solução que poderia ser mais facilmente engolida. Esse sistema evoluiu ao longo do tempo até os filmes orodispersíveis, que intumescem, se desintegram e sofrem dissolução na cavidade oral. Assim, uma nova forma farmacêutica no formato de películas está sendo amplamente aceita pelos consumidores (ARYA et al., 2010).

O filme orodispersível (ODF - *orodispersible film*) também é conhecido como filme oral, filme bucal, strip oral, lâmina bucal, filme de dissolução rápida, filme de desintegração oral, filme de dissolução bucal e filme solúvel oral. A agência Européia reguladora de medicamentos (*European Medicines Agency*) adotou o termo filme orodispersível (ODF), que será adotada neste trabalho. A agência norte-americana reguladora de alimentos e medicamentos (*FDA*) adotou o termo filme solúvel oral (HOFFMANN; BREITENBACH ; BREITKREUTZ, 2011).

ODFs são películas finas produzidas de forma a se desintegrar e dissolver rapidamente, liberando todo o componente ativo na cavidade bucal. Possuem a vantagem de apresentar elevada área de contato, garantindo uma maior superfície para liberação do princípio ativo em relação a outras formas farmacêuticas. São considerados como formas farmacêutica sólidas, formadas por um filme polimérico hidrossolúvel que se hidrata muito facilmente quando em contato com a mucosa oral (bucal, palatal, gengival, lingual ou sublingual), com isto, se dissolve rapidamente sem que haja necessidade de administração de água ou de mastigação (DIXIT et al., 2009; BORGES, 2013).

São direcionados especialmente à pacientes com dificuldade de deglutição (disfagia), tais como pacientes pediátricos, geriátricos ou psiquiátricos, além de pacientes acometidos por náuseas de forma recorrente, como pacientes em

tratamento quimioterápico ou radioterápico contra diversos tipos de câncer, ou ainda, que necessitam de conveniência, como pacientes em viagem ou com longas jornadas de trabalho (ARYA et al., 2010). Podem ser aplicados em sistemas de dosagem gastro resistentes, em que a dissolução das películas pode ser desencadeada pelo pH ou secreções enzimáticas do trato gastrointestinal, e pode potencialmente ser utilizados para tratar distúrbios gastrointestinais (GHODAKE et al., 2013).

ODFs podem apresentar diferentes características dependendo dos componentes e do seu tempo de desintegração e dissolução. O tempo de desintegração pode ser definido como o tempo necessário para que o filme se rompa em contato com a água ou saliva (PATIL; SHRIVASTAVA, 2014) e a dissolução é definida como a quantidade do fármaco liberada da matriz polimérica por unidade de tempo (PANDYA et al., 2013).

Na literatura estão descritos ODFs com diferentes características, tais como filmes de rápida liberação, que sofrem rápida desintegração em contato com a saliva, liberando rapidamente o fármaco da matriz polimérica, e os filmes de liberação sustentada, onde o filme precisa ficar íntegro por várias horas na cavidade bucal. A mucoadesividade também é uma característica que pode estar presente no ODF, e está relacionada à capacidade destes filmes ficarem aderidos à mucosa bucal enquanto o fármaco é liberado (DIXIL; PUTHILI, 2009; PATIL; SHRIVASTAVA, 2014). Na Tabela 1 estão listadas algumas propriedades desses filmes.

Tabela 1. Propriedades filmes orodispersíveis.

Propriedade	Filmes de rápida liberação	Filmes mucoadesivos	Filmes mucoadesivos de liberação sustentada
Área (cm ²)	2 – 8	2 – 7	2 – 4
Espessura (µm)	20 – 70	50 – 500	50 – 500
Estrutura	Monocamada	Mono ou multicamada	Sistema multicamada
Matriz polimérica	Solúvel, polímeros altamente hidrofílicos	Solúvel, polímeros hidrofílicos	Polímeros com baixa solubilidade
Aplicação	Língua	Gengiva ou região bucal	Gengiva ou região bucal
Dissolução	Máximo 60 s	Poucos minutos	Máximo 8 – 10 h
Local de ação	Local ou sistêmico	Local ou sistêmico	Local ou sistêmico

Fonte: Adaptado de Patil e Shrivastava (2014).

O uso de filmes poliméricos têm sido muito explorado na área farmacêutica para o revestimento de comprimidos, a fim de protegê-los e controlar a liberação de fármacos, bem como para melhorar os aspectos sensoriais, tais como aparência e sabores desagradáveis (DESHPANDEA et al., 1997; OHMORI et al., 2005; PONGJANYAKUL et al., 2007). Entretanto, o uso de ODFs pode ser preferido em relação aos comprimidos em termos de flexibilidade e conforto (MOHAMED et al., 2011). Comparando com outros métodos de administração por via oral, os filmes possuem a vantagem de não necessitar de água para sua administração (DIXIT et al., 2009).

Esse sistema destaca-se também pela aumento da biodisponibilidade, já que a absorção é realizada diretamente pela mucosa bucal, o que faz com que o princípio ativo entre direto na circulação sistêmica sem sofrer metabolismo hepático de primeira passagem, sendo possível assim realizar uma redução na dosagem do medicamento, que pode levar à diminuição dos efeitos colaterais associados ao fármaco (BHYAN et al., 2011).

Empresas com experiência na formulação de revestimentos

poliméricos contendo ativos farmacêuticos para administração transdérmica de fármacos viram uma oportunidade de transição desta tecnologia para o formato de ODF, uma vez que apresentam uma tecnologia comprovada e eficiente (ARYA et al., 2010).

Além disso, os filmes devem ser de fácil manuseio e transporte, e podem ser produzidos a partir de uma grande diversidade de macromoléculas, levando em consideração as propriedades físico-químicas do componente ativo de interesse (DIXIT; PUTHLI, 2009; HASHIDE et al., 2012; NISHIGAKI et al., 2012).

Para a obtenção do filme é necessário pelo menos um polímero hidrofílico de alta massa molar (agente formador de filme, também denominado macromolécula) para que seja obtida uma matriz com força de coesão e tensão adequada (SHELLHAMMER et al., 2005), além de um solvente, um plastificante, um aromatizante/flavorizante e um estimulante de saliva (DENAVI et al., 2009). Pode ser produzido utilizando-se diversos polímeros naturais e/ou sintéticos e blendas de polímeros, de forma a obter as propriedades desejadas (NAGAR et al., 2011).

Garsuch e Breitzkreutz (2010) relataram a produção de filmes à base de hidroxipropilmetilcelulose e relataram que este polímero resultou em filmes de fácil manuseio e desintegração em menos de 40 s. De acordo com Murata et al. (2010), polissacarídeos naturais são materiais promissores para a obtenção de ODFs, tais como a pululana e o alginato de sódio. Choudhary et al. (2011; 2012) também relataram o uso de pululana na obtenção de filmes ODFs empregando a técnica de *casting* (descrita no item 3.3.1).

De acordo com Chonkar et al. (2016), estudos com o fármaco lercanidipina foram realizados utilizando ODF de rápida dissolução. A lercanidipina é um antagonista de cálcio vaso seletivo e é utilizado principalmente para o tratamento de hipertensão e angina de peito. No entanto, sofre de absorção dependente de alimentos, tem baixa solubilidade, baixa permeabilidade e considerável metabolismo de primeira passagem, resultando em biodisponibilidade altamente variável e baixa (10%), porém quando este fármaco foi veiculado através de ODF, as propriedades de dissolução e permeabilidade se mostraram superiores e foram confirmadas por estudos de dissolução *in vitro*, em que observou-se um valor de 4,5 vezes superior a partir da formulação através da mucosa bucal porcina, indicando que pode haver um aumento da biodisponibilidade *in vivo* que se deve a melhor absorção orotransmucosa.

3.2 BIOPOLÍMEROS EMPREGADOS NA PRODUÇÃO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS

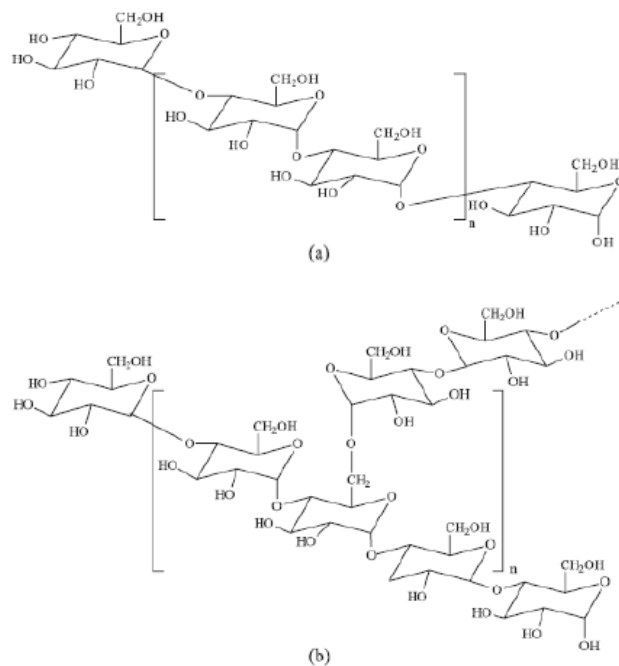
3.2.1 Amido

O amido é um polímero natural, semicristalino, armazenado em forma de grânulos de reserva energética da maioria das plantas. É formado por moléculas de D-glicose que constituem as macromoléculas de seus dois principais constituintes, a amilose e amilopectina. As quantidades de amilose e amilopectina dependem da fonte de amido (LAMBERT; PONCELET, 1997; RIPPEL, 2009).

A amilose é constituída de unidades de D-glicose unidas por ligações glicosídicas α -(1→4), polissacarídeo linear. O tamanho médio da cadeia de amilose é de aproximadamente 10^3 g.mol⁻¹ e as moléculas de amilose apresentam massa molecular da ordem de 250.000 Da (1500 unidades de glicose), que varia muito entre as espécies de plantas e, dentro da mesma espécie, dependendo do grau de maturação (BULEÓN *et al.*, 1998).

A amilopectina é uma molécula altamente ramificada formada por unidades de D-glicose ligadas em α -(1→4) e com 5 a 6 % de ligações α -(1→6) nos pontos de ramificação. Apresenta um grau de polimerização de cerca de 10^4 - 10^5 , peso molecular da ordem de $(50-500) \times 10^6$ e o comprimento das ramificações é variável, sendo comum apresentarem entre 20 e 30 unidades de glicose. Em presença de iodo a amilopectina dá coloração avermelhada, sendo facilmente identificada e é estável em soluções aquosas diluídas (CEREDA, 2001a). Na Figura 1 observa-se a estrutura química da amilose e amilopectina.

Figura 1- Estrutura química da amilose(a) e amilopectina(b).



Fonte: CORRADINI et al. (2005).

O amido encontra-se nas plantas sob a forma de grânulos (2 a 100 μm), e as cadeias de amilose e amilopectina se depositam nos grânulos de amido de forma concêntrica (TEIXEIRA, 2007). Estes grânulos apresentam certo grau de organização molecular que leva à formação de regiões cristalinas, mais organizadas e regiões amorfas, menos organizadas. A região cristalina é constituída pelas cadeias laterais da amilopectina, enquanto os pontos de ramificação e as cadeias de amilose são os principais componentes da região amorfa (FEIRA, 2010; HELIODORO, 2013).

As regiões amorfas contribuem para a elasticidade e a flexibilidade dos filmes, já que nestas regiões a energia das forças intermoleculares é menor, devido à menor interação entre as cadeias. As diversas possibilidades de combinação destas propriedades tornam os materiais poliméricos extremamente versáteis (MANO; MENDES, 2004).

A formação do filme ocorre a partir da destruição da estrutura semicristalina nativa dos grânulos. Os fenômenos que possibilitam a destruição da organização dos grânulos de amido são a gelatinização e a fusão. A gelatinização é a transformação irreversível do amido granular em uma pasta viscoelástica,

fenômeno que acontece na presença de excesso de água e leva à destruição da cristalinidade e da ordem molecular do grânulo através do rompimento das ligações de hidrogênio que, inicialmente, mantinham a integridade deste. Por outro lado, quando o amido é aquecido na presença de pequenas quantidades de água, o fenômeno que indica o rompimento dos seus grânulos é conhecido como fusão, e exige de temperaturas bem maiores para acontecer que a gelatinização (CEREDA, 2001 b; MALI; GROSSMANN, YAMASHITA, 2010). Entretanto, a formação de uma nova estrutura cristalina pode ocorrer durante o resfriamento, após o processamento ou durante o armazenamento da pasta ou gel de amido, devido a recristalização da amilopectina e cristalização da amilose (CURVELO, 2001).

O amido é um material promissor para produção de ODFs, uma vez que é um biopolímero hidrofílico, de baixo custo, biodegradável e seguro para consumo humano (BERTUZZI et al., 2007). Filmes à base de amido possuem propriedades mecânicas com semelhante resistência à tração e alongação na ruptura em comparação à películas feitas com polímeros sintéticos (LOURDIN et al., 1997; PARRA et al., 2004; YAN et al., 2012). No entanto, já foi constatado que existe uma forte tendência de associações intermoleculares entre as cadeias de amido, tornando os filmes de amido mais frágeis e não altamente ou rapidamente solúveis em água (KOSKINEN et al., 1996), o que torna sua aplicação limitada.

Existem duas abordagens principais que têm sido adotadas para superar os inconvenientes dos filmes à base de amido, que são modificações químicas ou estudo da mistura do amido a outros polímeros (VEIGA et al., 2005; XIAO et al., 2012), obtendo-se materiais com diferentes propriedades.

3.2.2 Gelatina

A gelatina é uma proteína obtida pela hidrólise ácida ou alcalina do colágeno, que é o componente principal da pele, ossos e tecido conjuntivo do corpo de animais (JOHNSTON-BANKS, 1990). Suas propriedades variam de acordo com as condições do processo de hidrólise, e por se tratar de um produto derivado do colágeno, suas propriedades variam também de acordo com a fonte, e o tipo e a idade do animal (GÓMEZ-ESTACA et al., 2009; GÓMEZ-GUILLÉN et al., 2011).

A gelatina possui uma variedade de cadeias peptídicas, uma vez que normalmente a hidrólise não ocorre de maneira uniforme. Assim as gelatinas

não são homogêneas no que se refere à massa molecular (WARD; COURTS, 1977; JOHNSTON-BANKS, 1990). Os principais constituintes da gelatina são grandes e complexas moléculas polipeptídicas de mesma composição que o colágeno do qual foi gerado (WARD; COURTS, 1977; JOHNSTON-BANKS, 1990; GÓMEZ-GUILLÉN et al., 2011), pode conter um grande número de resíduos de glicina (aproximadamente um aminoácido a cada três resíduos), prolina e 4-hidroxiprolina. Uma típica estrutura é –Ala-Gli-Pro-Arg-Gli-Glu-4Hip-Gli-Pro (RAY; BOUSMINA, 2005).

Há dois tipos de gelatina dependendo se a preparação envolve pré-tratamento alcalino ou não, o qual converte asparagina e glutamina para seus respectivos ácidos e resulta em maior viscosidade. O pré-tratamento ácido (Gelatina Tipo A) utiliza pele de suíno, enquanto o pré-tratamento básico (Gelatina tipo B) faz uso de pele e osso de bovinos. A gelatina é usada primariamente como agente geleificante formando géis transparentes, elásticos e termo reversíveis sob resfriamento abaixo de 35°C, o qual dissolve a baixas temperaturas para que ocorra a fusão do produto na boca e a liberação de sabor (RAY; BOUSMINA, 2005).

No processo de secagem, a ausência de água na gelatina produz uma distorção na conformação molecular e aumenta o número de ligações de hidrogênio intra-moleculares. A desidratação do material não mantém, contudo, a sua estrutura nativa (WARD; COURTS, 1977). Segundo Ray e Bousmina (2005), devido a estas características, a gelatina pode ser utilizada para formação de filmes.

Cao et al. (2007) estudaram as propriedades físicas de filmes compostos por gelatina e proteína de soja. Soluções formadoras de filmes com 10% de proteína e 0,1% de glicerol foram preparadas pela mistura de diferentes proporções de soluções de proteína de soja e gelatina (10:0; 8:2; 6:4; 4:6; 2:8; 0:10). Os resultados mostraram que a resistência à tração dos filmes preparados aumentou com o conteúdo de gelatina. Com a adição de gelatina, o filme tornou-se mais transparente, homogêneo e mais fácil de manusear.

3.2.3 Proteína de soja

A soja é um produto agrícola de grande interesse mundial devido à versatilidade de aplicação de seus produtos na alimentação humana e animal e ao seu valor econômico nos mercados nacional e internacional. O Brasil figura entre os

maiores produtores de soja do mundo, sendo a leguminosa cultivada em várias regiões do País (CONAB, 2017).

A farinha desengordurada de soja é o subproduto da extração do óleo de soja, que é obtido a partir dos grãos de soja convenientemente processados até a obtenção da farinha desengordurada, uma matéria-prima rica em proteínas, e que é empregada para a obtenção do isolado protéico de soja (IPS). O IPS é produzido a partir de farinha de soja desengordurada, por extração alcalina, seguida por precipitação ácida (pH 4,5), e apresenta como componente majoritário em sua composição as proteínas da soja (> 90%) e tem sido investigado para produção de filmes por ser barato, abundante e biodegradável (ROCHA et al., 2014).

A proteína de soja apresenta propriedades funcionais interessantes, tais como elevada capacidade de hidratação, solubilização, estabilidade coloidal, geleificação e também age como emulsificante (propriedades funcionais tecnológicas). Em geral filmes de proteína de soja são eficientes barreiras à gordura, oxigênio e aroma em condições de baixa umidade relativa do ar ou intermediária (KROCHTA; MULDER-JOHNSON, 1997).

Em particular, o uso de proteínas de soja como agente formador de filme, individualmente ou em blendas com outros polímeros (CAO et al., 2007), pode agregar valor à cadeia produtiva da soja. A proteína de soja produz filmes mais flexíveis e com baixo escurecimento em comparação aos filmes de outras proteínas retiradas de outras plantas (GUILBERT, 2005). A formação de filmes de proteína tem sido possível em pH distante do seu ponto isoelétrico (pI), uma vez que no pI, a coagulação não permite a formação de uma matriz homogênea (MAURI, et al., 2006).

De acordo com Rocha et al. (2014), filmes de amido de mandioca produzidos por *casting* foram avaliados quanto a adição proteína de soja, glicerol e pH do meio, e mostraram que o aumento da concentração de proteína levou ao aumento da solubilidade dos filmes, o que pode ser interessante para a obtenção de ODFs, que precisam ter elevada solubilidade.

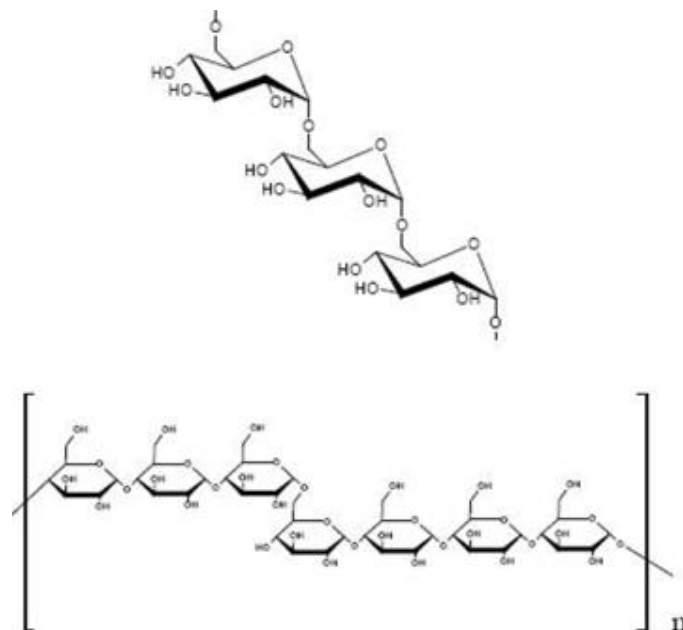
3.2.4 Pululana

A pululana é um biopolímero de origem fúngica produzido pelo microrganismo *Aureobasidium pullulan*, se apresenta como um material compatível

em misturas com amido, é facilmente solúvel em água e produz pastas e filmes incolores, inodoros e atóxicos (KIM et al., 2014; PATTANAYAIYING et al., 2015).

Quimicamente é uma α -glucana, constituída por unidades de maltotriose, também conhecidos como α -(1 \rightarrow 4); α -(1 \rightarrow 6)-glucana, sendo três glicoses e maltotrioses unidas por ligações glicosídicas α -(1 \rightarrow 4), enquanto que unidades consecutivas de maltotriose estão ligadas entre si por uma ligação glicosídica α -(1 \rightarrow 6), conforme mostrado na Figura 2 (SHARMA, 2007).

Figura 2- Estrutura química da pululana.



Fonte: SHARMA, 2007.

A pululana apresenta a sua massa molecular variando de 10 até 3000 kDa (SUGIMOTO, 1978; WILEY et al., 1993; GIBBS; SEVIOUR, 1996; MADI et al., 1997; LAZARIDOU et al., 2002). A sua fórmula química é $(C_6H_{10}O_5)_n$, normalmente o valor de n , corresponde a 1250 unidades de glicose (STANKOVIC, 2005). A pululana não é higroscópica, e decompõe-se entre 250 a 280°C, sem emissão de gases tóxicos, sendo termicamente estável, anti-estática, elástica, impermeável ao oxigênio, não tem poder calórico e ainda serve como fixador de ingredientes que dão cor e sabor aos alimentos (PRADELLA, 2006). Em diferentes valores de pH o conteúdo de sal não causa efeitos na viscosidade da solução (SUGIMOTO, 1978).

Este polímero possui cadeias lineares de fácil moldagem, com propriedade adesiva em presença de pouca umidade, fácil dissolução, baixa penetração ao oxigênio e vapores (SHARMA, 2007). Além disto, a pululana pode ser empregada como carreador de fármaco por ser um polissacarídeo que é biodegradável, não tóxico, não mutagênico e não carcinogênico (SHARMA, 2007), sendo aprovado pelo FDA no ano de 2002 para uso como aditivo em medicamentos e alimentos na dosagem máxima de 10 g por dia por pessoa (SHARMA, 2007).

Uma das características mais importantes para a pululana é a sua adesão a mucosa bucal, que é uma das principais vantagens deste material em relação a outros polímeros para a aplicação em filmes de dissolução oral (PRADELLA, 2006). Em todas as aplicações industriais a restrição do uso da pululana recai sobre o preço, aproximadamente três vezes maior que a goma xantana ou dextrana. É essa a principal razão, nos últimos anos, da aplicação da pululana voltada aos produtos com maior valor agregado como farmacêuticos e alimentícios (PRADELLA, 2006), no entanto, quando empregada em misturas com polímeros de baixo custo, como o amido, pode resultar em filmes promissores para diversas aplicações, tanto na indústria de alimentos, quanto farmacêutica (SUEIRO et al., 2016).

3.3 PROCESSOS DE PRODUÇÃO DOS FILMES ORODISPERSÍVEIS

Os processos descritos abaixo, ou a sua combinação, podem ser utilizados para fabricar os filmes orodispersíveis.

3.3.1 Método de *casting*

Este método consiste na desidratação de um determinado volume de solução filmogênica depositado de maneira controlada em um suporte de área conhecida e de superfície lisa e plana (DONHOWE; FENNEMA, 1994). A solução filmogênica é obtida a partir da dispersão dos polímeros em determinado volume de solvente com agitação constante. Geralmente são adicionados polímeros solúveis, plastificante e por último a incorporação do fármaco, a mistura é agitada até formar uma solução homogênea. Por fim, a solução filmogênica é moldada por espalhamento em um suporte, e posteriormente é submetida a secagem para

evaporação do solvente (DENAVI et al., 2009; SHIMODA et al., 2009; NISHIMURA et al., 2009; ARYA et al., 2010).

Esta técnica tem sido largamente utilizada para a produção laboratorial de ODF, sendo a técnica mais relatada na literatura para esta finalidade (CHOUDHARY et al., 2011; BORGES, 2013; SHEN et al., 2013; KRAMPE et al., 2016; CHONKAR et al., 2016; THOMBARE et al., 2016; XIAO LI et al., 2017). Suas principais vantagens são a facilidade de produção, utilização de pouca matéria-prima e não exige equipamento especializado para a sua execução. Já para a produção industrial, há grande limitação devido à produção em pequena escala e a falta de equipamento especializado que promova maior padronização dos lotes produzidos (ARYA et al., 2010).

A obtenção de filmes empregando-se a técnica de *casting* está relacionada com o grau de coesão entre as moléculas do polímero empregado para a formação do filme. Alguns fatores determinantes dessa coesão são: a estrutura química do polímero, as condições de produção (tempo e temperatura de secagem, técnica de evaporação do solvente e umidade relativa), a presença de plastificante, o tipo de plastificante e a espessura do filme. A coesão do filme é favorecida pela alta ordenação das cadeias poliméricas. A evaporação excessiva do solvente ou o resfriamento pode levar à formação de filmes pouco coesos, devido à imobilização prematura do polímero (GONTARD et al., 1996). O tempo de secagem também determina as propriedades mecânicas de filmes produzidos por *casting*, uma vez que quanto maior o tempo de evaporação, maior será a tendência a formação de regiões mais organizadas (cristalinas), que geralmente apresentam baixa elasticidade, formando filmes com tendência ao rompimento (RINDLAV; HULLEMAN; GATENHOLM, 1997).

3.3.2 Extrusão a quente

A extrusão é um processo contínuo que visa, através da ação combinada de calor, pressão e atrito mecânico, produzir modificações na estrutura do material processado. No método de extrusão a quente, o fármaco é misturado com o polímero em sua forma sólida, e em seguida, a extrusora que possui aquecedores funde a mistura e finalmente a massa fundida é moldada na forma de filmes. Existem alguns benefícios da extrusão, que inclui menos unidades

operacionais, melhor uniformidade do conteúdo e o processamento anidro (GHODAKE et al., 2013).

A técnica de extrusão é considerada adequada para utilização em escala industrial, devido ao seu baixo custo, além de possuir um sistema de produção contínuo e versátil (SOTHORNVIT et al., 2007). No processamento de ODFs a extrusão se torna especialmente atrativa devido a rapidez de produção e do menor espaço e tempo requeridos, em comparação à técnica de *casting* (SOTHORNVIT et al., 2007), além de ser o processo empregado para a produção da maioria dos filmes sintéticos convencionais existentes.

Low et al. (2013) estudaram a produção de ODFs à base de hidroxipropil celulose por extrusão a quente, e ressaltaram que a dissolução do fármaco pode ser favorecida quando são obtidos filmes com menores espessuras.

3.3.3 Método de calandragem

O processo de calandragem consiste basicamente na passagem da mistura entre rolos sucessivos e interligados em rotação, sendo indicado na produção de lâminas, folhas e filmes de espessura regular. É bastante utilizado para a confecção de filmes planos que são posteriormente termoformadas dando origem a produtos para a indústria de embalagens alimentícias, farmacêutica, automobilística e outras. A principal vantagem é obter um material com espessura constante e com um excelente acabamento (PIATTI; RODRIGUES, 2005).

No método de calandragem para obtenção de ODFs, uma solução ou suspensão do polímero contendo o fármaco é passada por rolos sucessivos, sendo que o solvente utilizado é principalmente água e a mistura de água e álcool. O filme então é seco sobre os rolos e cortados nas formas e tamanhos desejados (ARYA et al., 2010; GHODAKE et al., 2013).

3.4 MECANISMOS DE ABSORÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS PELA MUCOSA BUCAL

Atualmente, há um grande interesse no desenvolvimento de fármacos para a administração nas vias transdérmica e transmucosa, pois estas vias têm potencial para solucionar problemas associados à administração oral de certos fármacos. Várias superfícies mucosas têm sido investigadas como vias de

administração para a administração sistêmica de fármacos devido ao seu baixo nível de queratinização em comparação com a pele. A mucosa bucal, dependendo do local se encontra 4 a 4000 vezes mais permeável do que a pele (HEARNDEN et al., 2012; CHONKAR et al., 2016).

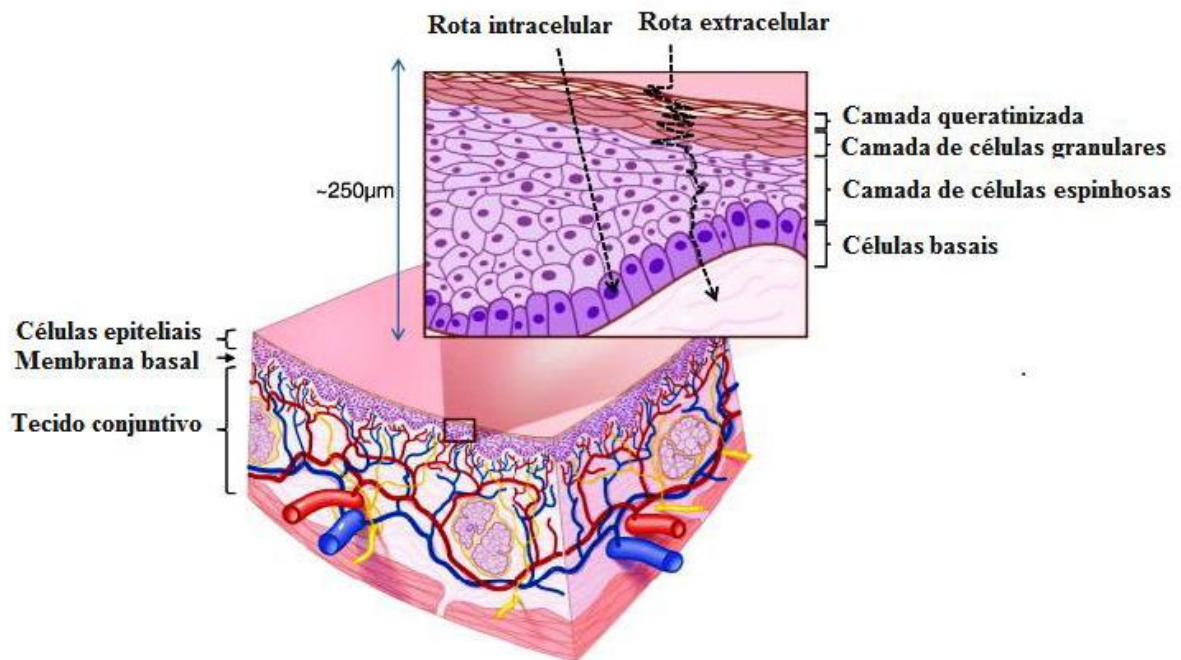
As vias transmucosas mais estudadas incluem os tecidos pulmonares, gastrointestinal, vaginal, retal, ocular e bucal, sendo as mucosas retal, vaginal e ocular as vias com menor aceitação pelos pacientes, além disso, elas se restringem principalmente para a liberação de fármacos para doenças locais (HEARNDEN et al., 2012).

A absorção do fármaco via mucosa bucal para a circulação sistêmica é uma abordagem atraente, pois esta é altamente vascularizada e possui baixa espessura, portanto altamente permeável (PATEL et al., 2011), a espessura do epitélio bucal varia consideravelmente nos diferentes locais, no palato duro e mole a variação é de 500 a 800 μm , enquanto que na língua, no fundo ventral da boca e na gengiva apresenta a espessura entre 100 e 200 μm (SALAMAT, 2005). Também possui como vantagem a não exposição ao sistema gastrointestinal evitando o efeito de primeira passagem ao nível hepático, com isto o fármaco atinge rapidamente a corrente sanguínea, sem sofrer metabolizações (SQUIER, 1996; KAUR et al., 2014; KARKI et al., 2016).

O epitélio bucal é um epitélio estratificado escamoso que funciona como uma barreira contra alterações endógenas e substâncias exógenas que atingem a cavidade oral. A maior diferença entre a mucosa da boca e a do trato gastrointestinal é organização do epitélio. Enquanto que no trato gastrointestinal se observa um epitélio simples, composto por uma única camada de células, o epitélio bucal é composto por, aproximadamente, 40 a 50 camadas de células basais mitoticamente ativas (HARRIS, 1992).

A absorção pela mucosa bucal pode ocorrer tanto pela via sublingual (região a baixo da língua) quanto pela via bucal (região lateral da cavidade oral), sendo a região sublingual a mais permeável (HEARNDEN et al., 2012). Esta absorção pode ocorrer de duas maneiras: por rota intracelular (por dentro das células) ou por rota extracelular (por fora das células), apresentadas na Figura 3 (MORALES et al., 2011).

Figura 3 – Esquema da estrutura do tecido da mucosa bucal, contendo as diferentes vias de absorção de fármacos.



Fonte: BORGES (2013) adaptada de HEARNDEN et al., (2012)

A drenagem vascular na cavidade oral é realizada principalmente, através das veias lingual, facial e retromandibular, que abrem na veia jugular interna. Esse é o circuito que permite evitar o efeito da primeira passagem hepática, em que alguns casos limita a biodisponibilidade dos fármacos administrados. A mucosa bucal é relativamente permeável, no entanto apresenta igualmente uma função de barreira à permeabilidade, devido à presença de *MCG* (*membrane-coating granules*), que são pequenas organelas esféricas derivadas do complexo de Golgi, que contribuem para a formação de uma barreira à permeabilidade no epitélio da mucosa bucal, juntamente com a película da mucosa e a camada lipídica que constitui a cavidade oral. As potenciais barreiras a permeabilidade são a mucina, queratina, lipídios intercelulares, espessura, membrana basal, renovação celular, drenagem sanguínea e atividade enzimática (VEILLARD, 1990; KARKI et al., 2016).

A característica da molécula ativa deve ser avaliada quanto a sua massa molecular, solubilidade lipídica e seu grau de ionização para que se possa escolher a melhor via de absorção para sua administração (HARRIS, 1992). Assim, ao desenvolver a formulação todos os parâmetros devem ser levados em

consideração para obter maior biodisponibilidade terapêutica, bem como a adesão do paciente ao tratamento (KARKI et al., 2016).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

A goma pululana (massa molar = 200.000 Da) utilizada foi produzida pela Hayashibara (Okayama – Japão) e foi gentilmente cedida pelo Ingredion Brasil LTDA (Mogi-Guaçu – SP). O glicerol foi obtido da Synth (São Paulo – SP). O amido de mandioca foi adquirido da Indemil Ltda (Paranavaí – PR). A gelatina foi produzida pela Biotec Reagentes Analíticos e a proteína de soja foi comprada em mercado local de produtos naturais Relva Verde (Londrina – PR).

4.1.1 Produção da solução tampão fosfato salino (pH = 6,8)

A solução tampão fosfato salino foi produzida de acordo com Föger et al. (2008). Foram pesados 8 g de cloreto de sódio (NaCl); 0,2 g de cloreto de potássio (KCl), 1,54 g de fosfato de sódio bibásico (Na_2HPO_4) e 0,2 g de fosfato de potássio monofásico (KH_2PO_4), dissolvidos com água destilada em balão volumétrico, e o volume completado para 1 L. A correção do pH (6,8), foi realizada com solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1 M.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Produção de Filmes

Os filmes foram produzidos por *casting*, uma solução filmogênica foi produzida em meio aquoso, colocada sobre um suporte para desidratar, seguida da evaporação do solvente. O filme foi removido por destacamento. Foram empregados 4 biopolímeros puros ou em mistura: amido de mandioca, proteína de soja, gelatina e pululana para a produção dos filmes.

Foi empregado um delineamento experimental de misturas quaternárias para avaliar o efeito da adição de amido (X_1), proteína de soja (X_2), gelatina (X_3) e goma pululana (X_4) sobre as propriedades dos filmes orodispersíveis. O delineamento para os quatro componentes foi composto de 12 ensaios. Em todos

os experimentos foram utilizados os mesmos procedimentos de preparo, variando-se apenas os componentes das soluções filmogênicas, que foram preparadas sempre com 3 % (m/v) de polímero puro ou das misturas dos polímeros testados, conforme estabelecido no delineamento experimental (Tabela 2). Em todas as formulações empregou-se glicerol como plastificante com concentração fixada em 15 g/100 g de polímero.

Tabela 2. Delineamento experimental de misturas quaternárias empregado para o preparo dos filmes.

Ensaio	Valores codificados do delineamento				Valores reais			
	Amido (X ₁)	Proteína de soja (X ₂)	Gelatina (X ₃)	Pululana (X ₄)	Amido (%)	Proteína de soja (%)	Gelatina (%)	Pululana (%)
1	1	0	0	0	3	0	0	0
2	0	1	0	0	0	3	0	0
3	0	0	1	0	0	0	3	0
4	0	0	0	1	0	0	0	3
5	0,5	0,5	0	0	1,5	1,5	0	0
6	0,5	0	0,5	0	1,5	0	1,5	0
7	0,5	0	0	0,5	1,5	0	0	1,5
8	0	0,5	0,5	0	0	1,5	1,5	0
9	0	0,5	0	0,5	0	1,5	0	1,5
10	0	0	0,5	0,5	0	0	1,5	1,5
11	0,25	0,25	0,25	0,25	0,75	0,75	0,75	0,75
12	0,25	0,25	0,25	0,25	0,75	0,75	0,75	0,75

4.2.2 Caracterização dos Filmes

4.2.2.1 Avaliação subjetiva

Para a avaliação subjetiva, foram empregados parâmetros estabelecidos por GONTARD (1992), verificando-se as seguintes características dos filmes obtidos: continuidade (ausência de ruptura ou fratura após a secagem), homogeneidade (ausência de partículas insolúveis ou bolhas visíveis a olho nú, ou zonas de opacidade ou de cores diferenciadas) e manuseabilidade (possibilidade de ser manuseada sem risco de ruptura).

4.2.2.2 Solubilidade em água (24 h)

As amostras (2,0 cm x 2,0 cm) foram secas em estufa com circulação e renovação de ar a 30 °C por 24 h e pesadas (peso inicial em base seca). Foram então mergulhadas em erlenmeyers de 250 mL contendo 80 mL de água destilada, fechados com folha de alumínio e agitados lentamente por 24 h a 25 °C em incubadora orbital. Após este período, as amostras foram removidas e secas em estufa com circulação e renovação de ar (30 °C por 24 h) para determinar a massa do material que não foi solubilizado (peso final). A solubilidade foi expressa pela porcentagem de material seco solubilizado (GONTARD, 1992). As análises foram realizadas em triplicata.

4.2.2.3 Permeabilidade ao vapor de água (PVA)

A PVA foi determinada gravimetricamente, de acordo com as normas da ASTM E96-00 (2000) com algumas modificações. Cada amostra de filme, em duplicata, foi colocada em uma abertura circular de 60 mm de uma célula de permeabilidade e selada de modo a garantir que a transferência de vapor de água ocorra exclusivamente através do filme. O conjunto foi colocado em dessecador a 25°C contendo solução saturada de NaCl que propiciou um ambiente com 75 % UR, tendo a célula de permeabilidade que ser parcialmente preenchida com CaCl₂ de modo a se obter 0% de umidade relativa (UR) no seu interior. Após um período de equilíbrio de 3 h, as células foram pesadas em intervalos regulares, até a obtenção de uma taxa constante de ganho de peso. O aumento de peso (g) foi registrado e plotado em gráfico em função do tempo (s). O coeficiente angular de cada reta foi calculado pela regressão linear no regime constante ($r^2 > 0,99$) e a permeabilidade ao vapor de água (PVA) foi calculada de acordo com a seguinte equação:

$$PVA = \frac{g}{t} * \frac{e}{A\Delta P}$$

onde:

g/t (gramas/s) = coeficiente angular

A = área de permeação (m^2)

e = espessura média dos filmes (m)*

ΔP = diferença de pressão de vapor de água (KPa)

4.2.2.4 Propriedades mecânicas

As propriedades de tração foram analisadas através da utilização de um texturômetro da marca Stable Micro Systems modelo TA.TX2i de acordo com as Normas da *American Society for Testing and Material* – (ASTM F882-91).

Os corpos de prova (2,5 cm x 6,0 cm) foram cortados e ajustados entre as garras pneumáticas do equipamento. A distância entre as garras foi de 50 mm e a velocidade de tração de 500 mm/min. Foram determinadas as seguintes propriedades de tração: força máxima (N) que foi registrada pelo próprio aparelho; (a) resistência máxima à tração (MPa); (b) alongação na ruptura (%) e calculadas pelas formulações a seguir:

$$\text{Resistência máxima à tração} = \frac{F_{\text{máx}}}{A_{\text{min}}}$$

onde :

$$F_{\text{max}} = \text{força máxima registrada (N)}$$

$$(a) \quad A_{\text{min}} = \text{área mínima inicial da amostra (m}^2\text{)}$$

$$\text{Alongação na ruptura} = \frac{A_T}{DG} * 100$$

onde :

$$A_T = \text{alongamento total da amostra até a ruptura (m)}$$

$$(b) \quad DG = \text{distância inicial entre as garras (m)}$$

4.2.2.5 Solubilidade em função do tempo (pH 6,8)

Foi determinada por método gravimétrico, utilizando um dispositivo cilíndrico fechado em uma das extremidades por uma malha com pequenas aberturas. A massa de cada amostra de filme (1,2 cm de diâmetro) foi cuidadosamente pesada (M1) e colocada no dispositivo, e em seguida imersos em 10 mL de tampão fosfato (pH 6,8), utilizado para simular a saliva, a temperatura ambiente. Em tempos pré-determinados (0,5, 1, 2, 3 e 5 min) os dispositivos foram retirados, e o excesso de tampão eliminado com auxílio de papel de filtro e em seguida a amostra foi seca em estufa de circulação de ar até massa constante e

pesada, foi calculada a diferença de massa do peso inicial (M1) menos o peso final após secagem na estufa e esse valor final foi chamado de M2. Os experimentos foram realizados em triplicata e a percentagem de filme solubilizado foi calculado conforme equação (PERIOLI et al., 2004).

$$\text{Massa solubilizada (\%)} = \frac{M2 - M1}{M2} * 100$$

4.2.2.6 Grau de intumescimento (GI)

A análise de grau de intumescimento foi realizada conforme Mohamed, Haider e Mohamed Ali (2011) com algumas modificações. As amostras de filme (1,2 cm de diâmetro) foram previamente depositadas em dessecadores por 7 d e pesadas. Após esse período as amostras foram colocadas em um dispositivo cilíndrico fechado em uma das extremidades por uma malha com pequenas aberturas e imersas em 10 mL de solução tampão fosfato salino (pH = 6,8) à temperatura ambiente. As amostras foram então retiradas em intervalos de 0,5, 1, 2, 3 e 5 min e então pesadas. O grau de intumescimento (%) foi determinado de acordo com a equação:

$$GI = \frac{mf}{mi} x 100$$

Onde GI = grau de intumescimento (%), mi = massa inicial da amostra (g), mf = massa úmida da amostra nos diferentes tempos (g).

4.2.2.7 Tempo de desintegração

O teste de desintegração foi realizado conforme descrito por Perumal et al. (2008) em solução tampão fosfato salino (pH = 6,8) para simular a saliva. Amostras dos filmes orodispersíveis (2,0 x 2,0 cm) foram colocadas em 50 mL de solução tampão fosfato a 37 °C e mantidas sob agitação (100 rpm/min). O tempo de desintegração foi determinado como o tempo necessário (min) para o filme se desintegrar (romper) na solução.

4.2.2.8 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise da microestrutura dos filmes foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV). As amostras foram imersas em nitrogênio líquido para congelamento rápido, fraturadas com auxílio de pinças e secas em cloreto de cálcio (CaCl_2) por 2 semanas. As amostras secas foram revestidas de ouro por um *Sputter Coater* BAL-TEC SCD 050. Foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura FEI Quanta 200. As amostras foram analisadas em microscópio eletrônico de varredura do Laboratório de Microscopia Eletrônica da UEL.

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

Foi utilizado o método de leitura da amostra em pastilha de brometo de potássio (KBr). As amostras foram colocadas em estufa com circulação de ar (Marconi MA 035) a 30 °C por 4 horas e mantidas em dessecador. Após esse período, as amostras pulverizadas e secas foram incorporadas ao KBr e submetidas a alta pressão para a produção das pastilhas. O experimento foi conduzido em aparelho Shimadzu FTIR-8300 com uma resolução de 4 cm^{-1} , utilizando-se uma escala de 4000 a 400 cm^{-1} . Os resultados foram integrados pelo programa Shimadzu Hyper IR.

4.2.2.10 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram realizadas em um calorímetro Shimadzu DSC 60. As amostras foram secas em estufa com circulação de ar (Marconi, Brasil) a 30 °C por 12 h e mantidas em dessecador. Cerca de 3,0 mg de amostra foram colocados em recipientes de platina hermeticamente fechados, que foram aquecidos de 30 °C a 350 °C, com taxa de aquecimento de 5 °C min^{-1} .

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após obtenção das respostas para os pontos do delineamento experimental descrito na Tabela 2, foram ajustados modelos polinomiais de mistura aos dados experimentais. Foram gerados modelos quadráticos (Equação 1) e os termos não significativos (p -valor $> 0,05$) foram retirados para simplificação dos modelos. O coeficiente de determinação (R^2) foi calculado para verificar o ajuste do modelo aos dados experimentais.

$$Y = \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \beta_3X_3 + \beta_4X_4 + \beta_{12}X_1X_2 + \beta_{13}X_1X_3 + \beta_{14}X_1X_4 + \beta_{23}X_2X_3 + \beta_{24}X_2X_4 + \beta_{34}X_3X_4 \text{ (Equação 1)}$$

Onde Y é a variável dependente ou resposta, $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_{12}, \beta_{13}, \beta_{14}, \beta_{23}, \beta_{24}$ e β_{34} foram os parâmetros estimados para cada termo linear e de interação obtidos nos modelos onde as variáveis foram amido de mandioca (X_1), proteína de soja (X_2), goma guar (X_3) e goma pululana (X_4), respectivamente. Gráficos de contorno foram obtidos para a análise dos efeitos das variáveis estudadas.

Para as análises da microestrutura dos filmes (MEV), da solubilidade em função do tempo, e do grau de intumescimento em função do tempo não foram construídos modelos matemáticos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização dos Filmes

5.1.1 Avaliação Subjetiva

Com base nos parâmetros de avaliação subjetiva estabelecidos por GONTARD (1991), algumas das características dos filmes foram analisadas visualmente (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados da avaliação subjetiva dos filmes.

Ensaio	Formulação dos filmes				Característica		
	Amido (%)	Proteína de Soja (%)	Gelatina (%)	Pululana (%)	Homogeneidade	Manuseabilidade	Continuidade
1	3	0	0	0	xxx	xx	xxx
2	0	3	0	0	xx	x	x
3	0	0	3	0	xxx	xxx	xxx
4	0	0	0	3	xxx	xx	xxx
5	1,5	1,5	0	0	x	x	x
6	1,5	0	1,5	0	xxx	xxx	xxx
7	1,5	0	0	1,5	xx	xxx	xxx
8	0	1,5	1,5	0	xx	xxx	xx
9	0	1,5	0	1,5	x	x	x
10	0	0	1,5	1,5	xxx	xxx	xxx
11	0,75	0,75	0,75	0,75	xx	xxx	xxx
12	0,75	0,75	0,75	0,75	xx	xxx	xxx

xxx excelente, xx boa, x deficiente

A maioria dos filmes mostraram-se contínuos, com exceção dos ensaios de número 2, 5 e 9 que apresentaram fraturas após a secagem. Quanto a homogeneidade, os ensaios de número 2, 5, 8, 9, que continham proteína de soja apresentaram partículas insolúveis, sendo mais evidente no ensaio 9, como mostrado na Figura 4, que pode se dever a uma possível incompatibilidade entre os compostos. As soluções filmogênicas referentes aos ensaios 1, 3, 5, 6, 7 apresentaram algumas bolhas bem pequenas, o que levou a necessidade de

maiores cuidados na preparação dos filmes, porém nos ensaios 3, 6, 7 as bolhas não foram observadas após a secagem dos filmes. A incidência das bolhas nos ensaios citados está relacionada principalmente ao amido empregado nas formulações, que resultou em uma maior viscosidade das soluções filmogênicas, facilitando a retenção de ar pelas mesmas.

A manuseabilidade dos filmes foi excelente ou boa na maioria dos ensaios com exceção dos ensaios de número 2, 5, 9, classificados como deficientes, o que se deve a serem facilmente quebradiços.

O aspecto visual dos filmes está apresentado na Figura 5. Os ensaios mostraram diferentes colorações, que se deve principalmente a presença da proteína de soja nas formulações (ensaios 2, 5, 8, 9, 11, 12) conferindo uma cor amarelada e também zonas de opacidade que podem ser observadas nos ensaios 2, 9, 11 e 12 (Figura 5).

Resultados semelhantes foram encontrados por Rocha et al. (2014) que produziu filmes de amido de mandioca por *casting* fazendo avaliação da adição de proteína de soja aos filmes, o que mostrou que o aumento da concentração da proteína levou ao escurecimento dos filmes.

Figura 4 – Filme formulado com a mistura binária de pululana e proteína de soja (ensaio 9).

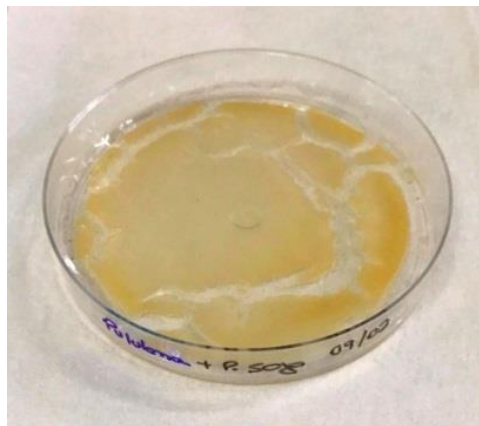
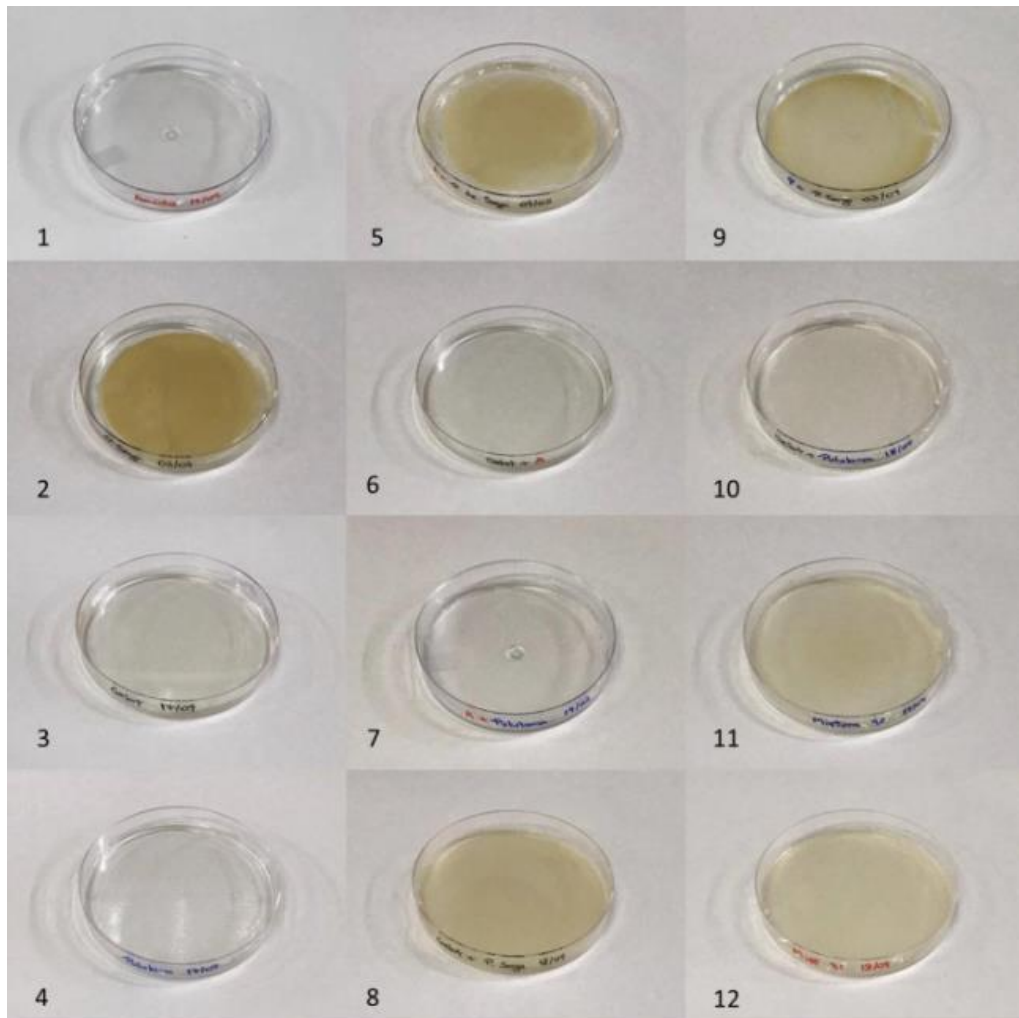


Figura 5 – Aspecto visual dos filmes, ensaios 1 ao 12, sendo: 1 – amido puro, 2 - proteína de soja pura, 3 – gelatina pura, 4 – pululana pura, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 e 12 - mistura dos quatro polímeros.



5.1.2 Análise Estatística dos Modelos Obtidos

A proporção dos componentes e as respostas das propriedades de solubilidade, permeabilidade ao vapor de água e propriedades mecânicas dos filmes estão expressos na Tabela 4. Na Tabela 5 estão apresentados os coeficientes dos modelos e a análise de variância para cada modelo.

Tabela 4. Resultados de solubilidade, permeabilidade ao vapor de água e propriedades mecânicas dos filmes produzidos com diferentes teores de amido, proteína de soja, gelatina e pululana.

Formulação	Variáveis independentes codificadas				Variáveis dependentes			
	Amido (X ₁)	Proteína de soja (X ₂)	Gelatina (X ₃)	Pululana (X ₄)	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
1	1	0	0	0	22,7	1,23	0,81	111,74
2	0	1	0	0	42,1	0,60	2,64	52,69
3	0	0	1	0	100,0	1,26	6,96	17,66
4	0	0	0	1	100,0	1,15	0,67	212,15
5	0,5	0,5	0	0	30,8	0,48	1,39	20,88
6	0,5	0	0,5	0	75,8	1,35	5,15	38,87
7	0,5	0	0	0,5	64,1	1,07	0,27	85,81
8	0	0,5	0,5	0	68,8	0,65	4,71	29,06
9	0	0,5	0	0,5	57,3	0,54	2,25	14,31
10	0	0	0,5	0,5	100,0	1,25	1,16	42,46
11	0,25	0,25	0,25	0,25	64,2	1,31	1,06	18,18
12	0,25	0,25	0,25	0,25	61,6	1,19	1,26	30,86

X₁ = amido, X₂ = proteína de soja, X₃ = gelatina, X₄ = pululana; Y₁ = solubilidade (%), Y₂ = permeabilidade ao vapor de água ($\times 10^{-10}$ g/ m.s.Pa), Y₃ = resistência máxima à tração (MPa), Y₄ = alongação (%).

Tabela 5. Coeficientes de regressão das variáveis resposta e análise de variância dos modelos polinomiais.

Coeficientes		Variável resposta			
		Y1	Y2	Y3	Y4
Linear	β_1	22,8**	1,19***	0,70	103,02***
	β_2	40,5***	0,37*	2,43***	51,86**
	β_3	99,0***	1,33***	7,27***	9,58
	β_4	100,6***	1,13***	0,62	210,68***
Quadrático	β_{12}				-214,52**
	β_{13}	54,5*			
	β_{14}				-272,45***
	β_{23}				
	β_{24}	-58,3*			-456,13***
	β_{34}			-12,76***	-258,96**
R^2		0,99	0,70	0,93	0,98
Significância do modelo (p)		0,000001	0,019037	0,000476	0,002361
Falta de ajuste (p)		0,05267	0,276863	0,135711	0,443547

$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \beta_{14} X_1 X_4 + \beta_{23} X_2 X_3 + \beta_{24} X_2 X_4$,
 $X_1 =$ amido, $X_2 =$ proteína de soja, $X_3 =$ gelatina, $X_4 =$ pululana; * = $p \leq 0,10$, ** = $p \leq 0,05$, *** = $p \leq 0,01$; $Y_1 =$ solubilidade (%), $Y_2 =$ permeabilidade ao vapor de água ($\times 10^{-10}$ g/m.s.Pa), $Y_3 =$ resistência máxima à tração (MPa), $Y_4 =$ alongação (%), $R^2 =$ coeficiente de determinação.

Os modelos gerados para as diferentes propriedades foram todos significativos ($p \leq 0,05$) de acordo com a análise de variância (Tabela 5), e apresentaram valores para $R^2 \geq 0,93$, exceto o modelo obtido para a PVA, que apresentou R^2 igual a 0,70. Para todas as variáveis resposta os modelos foram reduzidos retirando-se as variáveis não significativas. A falta de ajuste não foi significativa para todos os modelos, o que mostra que os modelos gerados foram satisfatórios e adequados para o estudo dos efeitos dos componentes nas propriedades dos filmes.

5.1.3 Solubilidade em água

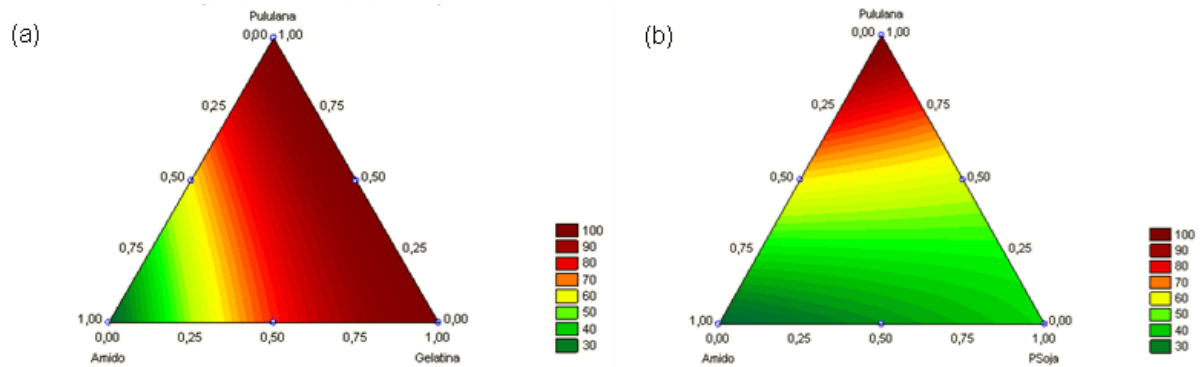
A solubilidade em água é um parâmetro importante para caracterização dos filmes biodegradáveis, quanto maior a porcentagem de amostra solúvel melhor para a aplicação como forma farmacêutica orodispersível.

Pode-se perceber que os maiores resultados de solubilidade foram obtidos para as amostras produzidas com a gelatina pura (formulação 3, Tabela 4), com a pululana pura (formulação 4, Tabela 4) e com a mistura binária entre gelatina e pululana (formulação 10, Tabela 4), todas estas formulações apresentaram solubilidade de 100% em 24 h. O que pode ser comprovado pela análise do modelo matemático obtido para a solubilidade (Tabela 5), onde todos os componentes empregados tiveram efeito positivo e significativo sobre a solubilidade, no entanto, os maiores efeitos foram observados para a gelatina (X_3) e pululana (X_4). Na Figura 6 verifica-se os maiores valores de solubilidade nas maiores concentrações de biopolímeros.

O efeito da mistura binária entre a proteína de soja e a pululana (X_2X_4) sobre a solubilidade foi negativo e significativo (Tabela 5), esse efeito pode estar associado a incompatibilidade da mistura entre os dois polímeros que foi observada na avaliação subjetiva dos filmes (Figura 4).

De acordo com Rocha et al. (2014), filmes de amido de mandioca produzidos por *casting* foram avaliados quanto a adição de extrato proteico de soja, e mostraram que o aumento da concentração da proteína de soja levou ao aumento da solubilidade, resultado semelhante a esse trabalho, onde comparando-se a solubilidade do filme contendo somente amido (formulação 1, Tabela 4) que foi de 22,7% e, aumentou para 30,8% com a adição de proteína de soja (formulação 5, Tabela 4), porém de acordo com o modelo matemático o efeito da mistura binária entre esses dois polímeros (X_1X_2) não foi significativo (Tabela 5).

Figura 6 – Gráfico de contorno para a reposta de solubilidade (%) dos filmes em função dos teores de amido, gelatina e pululana (a) e amido, proteína de soja e pululana (b).



5.1.4 Permeabilidade ao vapor de água (PVA)

De acordo com a norma da *American Society for Testing and Materials* (ASTM E96-00, 2000), permeabilidade ao vapor de água pode ser definida como a taxa de transmissão de vapor de água através da unidade de área do material plano, a uma determinada espessura, induzida pela diferença de pressão de vapor entre duas superfícies específicas, sob condições de temperatura definidas, ou seja, a permeabilidade ao vapor de água é a medida da facilidade com que um material pode ser penetrado pelo vapor de água (MALI et al., 2010).

Os maiores valores para a PVA apresentados neste trabalho (Tabela 4) foram obtidos para as formulações 6 ($1,35 \times 10^{-10}$ g/m.s.Pa, amido e gelatina), 3 ($1,26 \times 10^{-10}$ g/m.s.Pa, gelatina pura) e 10 ($1,25 \times 10^{-10}$ g/m.s.Pa, gelatina e pululana).

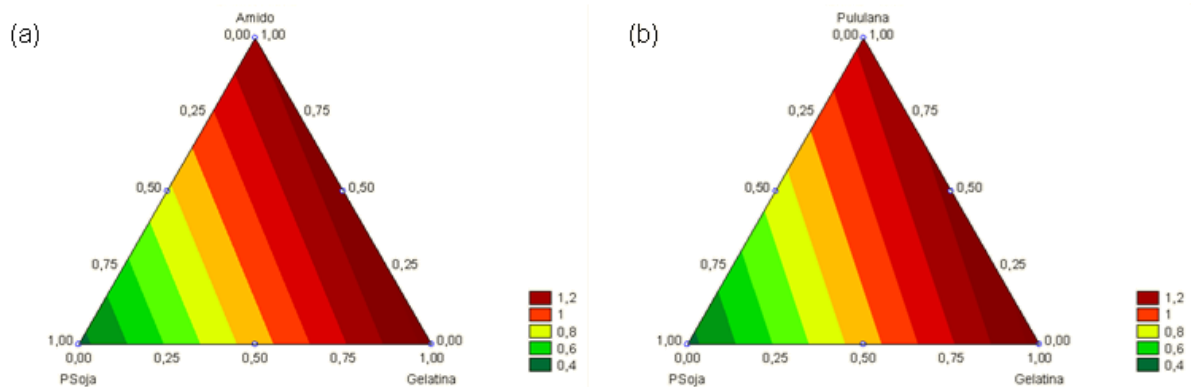
De acordo com o modelo matemático obtido para a PVA, apenas os efeitos lineares foram significativos e influenciaram positivamente os resultados, sendo os maiores efeitos obtidos para a gelatina, seguida de amido, pululana e proteína de soja, em ordem crescente de significância (Tabela 5), o quê pode ser verificado na Figura 7, com destaque para os filmes com a gelatina pura ($1,26 \times 10^{-10}$ g/m.s.Pa) e o amido puro ($1,23 \times 10^{-10}$ g/m.s.Pa).

O conteúdo de amido ou de outros componentes hidrofílicos é um fator que influencia positivamente na PVA dos filmes. De acordo com alguns autores, o aumento do teor de amido eleva a PVA devido ao aumento do número de grupos

hidrofílicos provenientes de suas cadeias, e consequente aumento na interação com a água (ALVES et al., 2007; BERTUZZI et al., 2007).

Os filmes contendo proteína de soja (formulações 2, 5, 8, 9) foram as amostras que apresentaram os menores valores de PVA que variaram de $0,48 \times 10^{-10}$ g/m.s.Pa à $0,65 \times 10^{-10}$ g/ m.s.Pa

Figura 07 – Gráficos de contorno para a resposta da PVA.



5.1.5 Propriedades mecânicas

Os valores dos resultados das propriedades mecânicas dos filmes estão apresentados na Tabela 4. Todo filme destinado a utilização como forma farmacêutica sólida deve ser resistente, sem se romper a uma tensão normal encontrada durante o seu manuseio, transporte e aplicação. De acordo com a Tabela 4, a resistência máxima à tração (RMT) apresentou os maiores valores nos filmes contendo somente gelatina (6,96 MPa), seguido das misturas binárias de gelatina e amido (5,15 MPa) e, gelatina e proteína de soja (4,71 MPa).

De acordo com o modelo matemático (Tabela 5) obtido para a RMT, os efeitos lineares da proteína de soja (X_2) e gelatina (X_3) foram positivos e significativos, sendo que o maior efeito foi observado para a gelatina. O efeito da interação entre gelatina e pululana (X_3X_4) foi significativo e negativo, e os filmes formulados com a mistura binária de pululana e gelatina apresentaram uma força de tração bem menor para que o filme se rompesse (1,16 MPa).

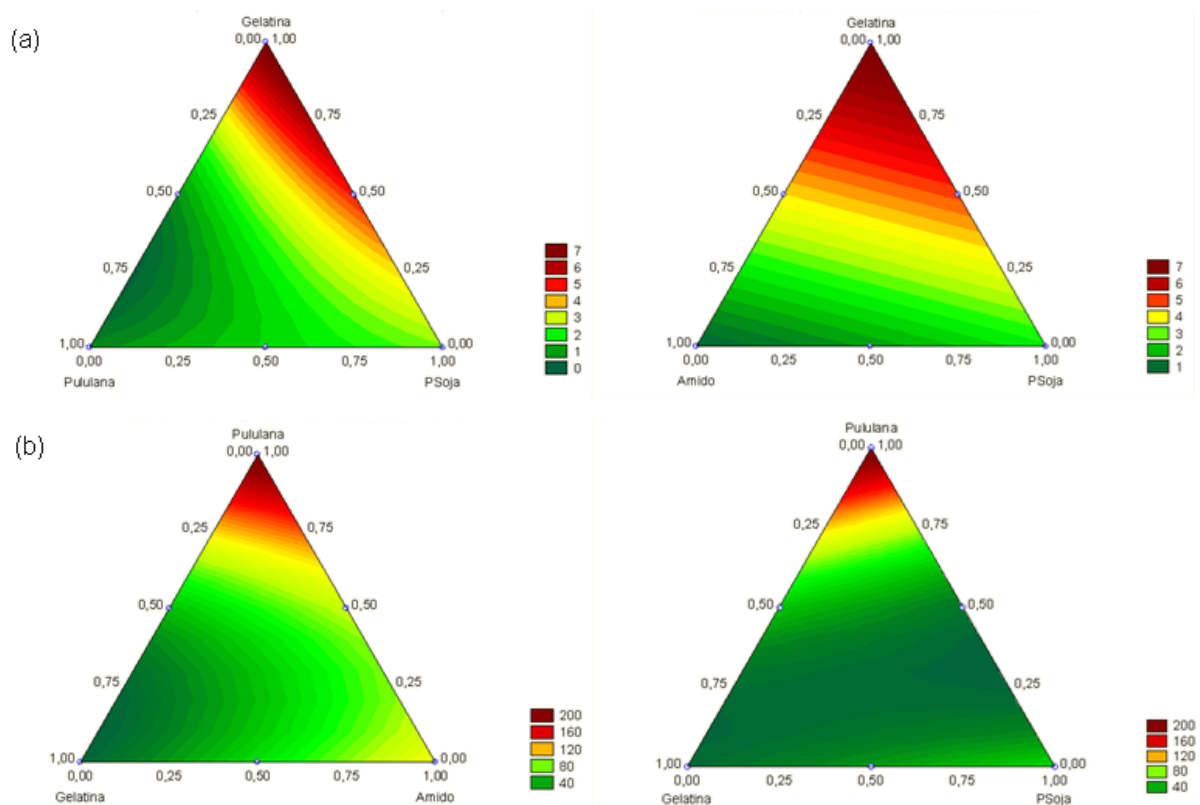
Cao et al. (2007) estudaram as propriedades físicas de filmes compostos de proteína de soja e gelatina e obtiveram resultados semelhantes a

esse estudo, em que a resistência à tração dos filmes preparados aumentou com o aumento do conteúdo de gelatina, tornando o filme mais fácil de manusear.

A alongação na ruptura indica a flexibilidade e a capacidade de estiramento dos filmes. De acordo com a Tabela 5, o efeito mais importante sobre a alongação foi o da pululana, os filmes puros de pululana apresentaram valores de 212 % de alongação (Tabela 4) e foram visivelmente mais flexíveis quando comparados a todos os outros filmes.

Tanto o efeito positivo da pululana (X_3), quanto o efeito negativo da interação entre gelatina e pululana (X_3X_4), podem ser observados na Figura 8b.

Figura 8 – Gráficos de contorno para as respostas das propriedades mecânicas dos filmes: (a) tensão máxima na ruptura (MPa), (b) alongação na ruptura (%).



Kim et al. (2014) observaram resultados similares a este trabalho, em que a adição de pululana em filmes de amido aumentou a alongação dos mesmos, o que sugere que a adição de pululana desfavorece as interações amido-amido, resultando em filmes mais flexíveis. De forma geral, filmes de amido são quebradiços e apresentam baixa alongação, o que pode ser atribuído principalmente às interações do tipo ligações de hidrogênio estabelecidas entre as cadeias do

polímero (MALI et al., 2006; SELIGRA et al., 2016). Neste trabalho, a adição de gelatina e pululana em diferentes combinações, com exceção da proteína de soja, mostraram resultados positivos e significativos, pois possivelmente diminuíram as interações entre as cadeias de amido, deixando os filmes mais flexíveis e menos quebradiços.

5.1.6 Solubilidade em função do tempo (pH 6,8)

A principal função de um filme orodispersível é liberar todo o seu conteúdo de forma rápida ou controlada dependendo da necessidade do paciente, por isso a solubilização da matriz polimérica é um parâmetro importante que deve ser definido e estudado previamente. Os valores obtidos para a solubilidade dos filmes em diferentes tempos estão apresentados na Figura 9.

A maior porcentagem de solubilização foi obtida pela formulação 4 (pululana) com 70,7% em 5 min, e em seguida a formulação 10 (gelatina e pululana) com 55,1% em 5 min.

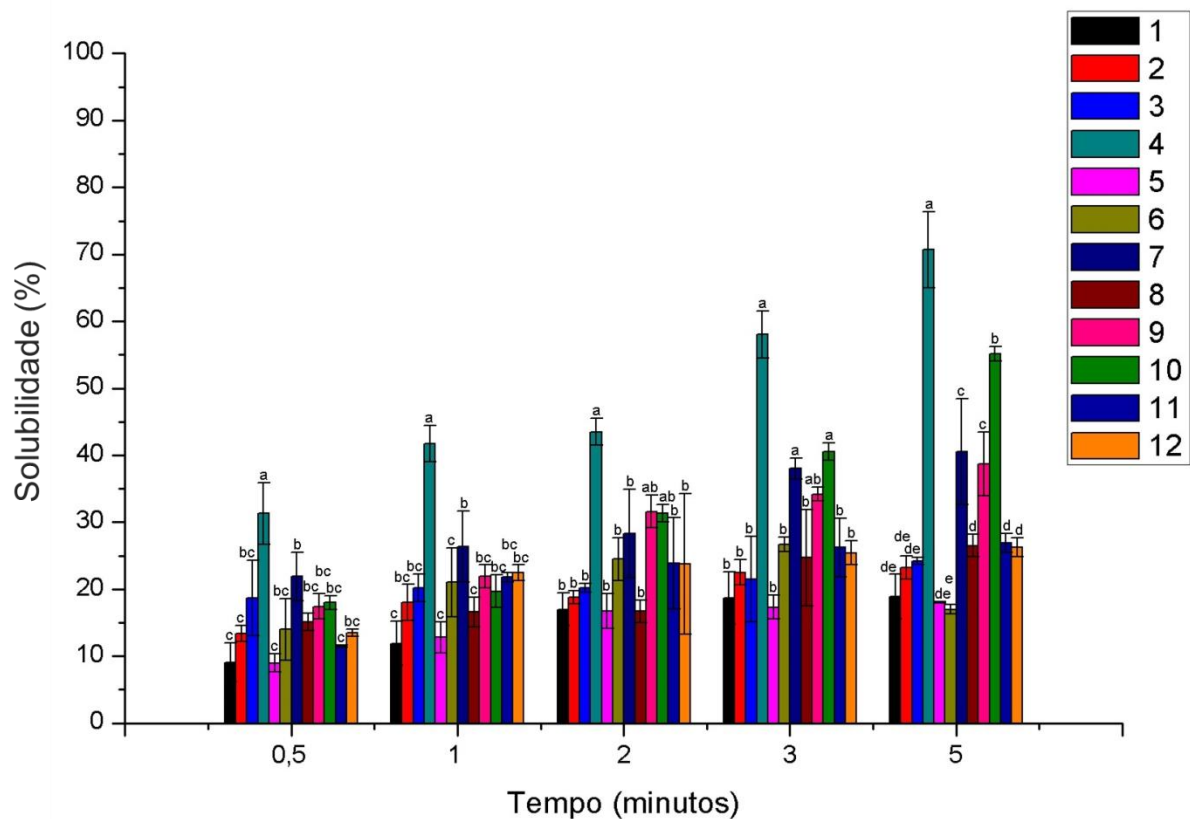
Os filmes contendo amido (formulação 1), proteína de soja (formulação 2, 5, 8), e a mistura dos quatro biopolímeros (formulação 11 e 12) apresentaram valores baixos de dissolução, sendo os resultados $\leq 26,9\%$ em 5 min, e suas médias foram iguais estatisticamente pelo teste de Tukey em todos os tempos de análise, esse resultado pode estar associado às interações da proteína de soja com os outros biopolímeros.

Em 30 s, nenhuma das formulações chegou a 50 % de solubilização, sendo o maior valor 31,3 % da formulação 4 (pululana). De acordo com Sharma (2007), a pululana possui cadeias lineares de fácil dissolução, e neste trabalho observou-se que as maiores porcentagens de solubilização em todos os tempos foram obtidas para os filmes contendo pululana, o que sugere que a pululana é um polímero promissor para a utilização na formulação de ODFs, porém não se obteve 100 % de solubilização em nenhum dos tempos para todas as formulações apresentadas, o que indica que há a necessidade de a adição de adjuvantes farmacêuticos à formulação, como agentes para o aumento da salivação e testes mais específicos para melhor simular esse sistema *in vitro*.

Murata et al. (2010) produziram filmes à base de diferentes concentrações de pululana pela técnica de *casting*, com adição de dexametasona

como princípio ativo, e avaliaram o perfil de liberação do fármaco, obtiveram como resultado a liberação total do princípio ativo após 15 min e a solubilização completa do filme, o que comprova que a pululana é um polímero que pode ser destinada a uso como base de ODFs de liberação rápida.

Figura 9 - Efeito das diferentes formulações na solubilidade dos filmes em função do tempo (0,5, 1, 2, 3 e 5 min), sendo: 1 - amido, 2 - proteína de soja, 3 - gelatina, 4 - pululana, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 e 12 - mistura dos quatro polímeros. ^a Letras diferentes no mesmo tempo indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$).



5.1.7 Grau de intumescimento

Os resultados do grau de intumescimento dos filmes estão apresentados na Figura 10. Devido a rápida solubilização e desintegração de algumas amostras durante a análise, alguns dados do grau de intumescimento foram comprometidos, são estes, amostras da formulação 4 (pululana), que mostrou uma

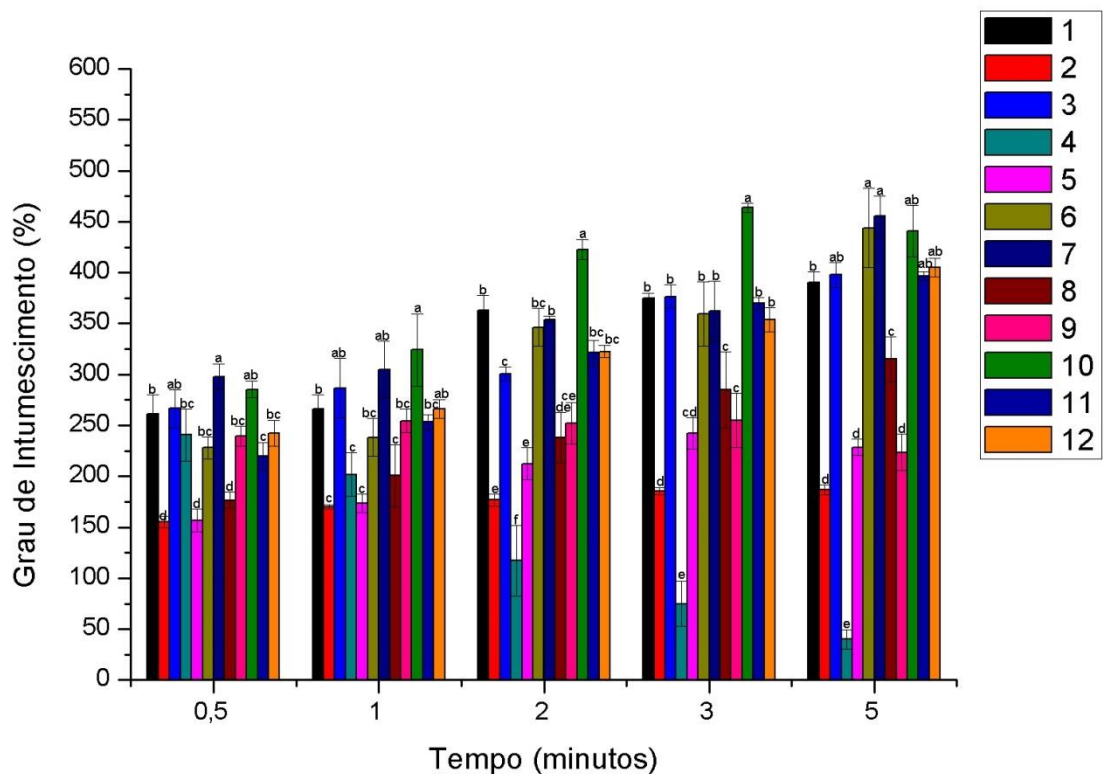
queda no grau de intumescimento em todos os tempos a partir de 30 s e a formulação 10 (gelatina e pululana) no tempo de 5 min, ambos devido a perda de massa por solubilização do material.

De acordo com a Figura 10, pode-se observar que o maior grau de intumescimento foi obtido com a formulação 10 (gelatina e pululana) em 3 min, que foi de 463,8 %, com queda para 449,7 % em 5 min devido à sua perda de massa por solubilização. Em 30 s, o maior grau de intumescimento foi observado para a formulação 7 (amido e pululana), seguido da formulação 10 (gelatina e pululana).

Observou-se que os resultados com as maiores médias (Teste de Tukey, $p \leq 0,05$) foram obtidos pelos filmes contendo gelatina (Figura 10). Segundo Abruzzo et al. (2012), o alto grau de intumescimento para os filmes contendo gelatina se deve ao grande número de aminoácidos ionizados na sua estrutura e, conseqüentemente, a presença de cargas livres favorecem a entrada e retenção de água na matriz polimérica. Estes autores observaram que em filmes com diferentes proporções de gelatina e quitosana, o aumento da concentração de gelatina levou a um aumento no grau de intumescimento de 190% (0% de gelatina) para 352,7% (80% de gelatina), sendo que os valores do grau de intumescimento observados neste trabalho foram de 266,0 à 397,7 % para os os filmes de gelatina pura.

Os menores valores (Teste de Tukey, $p \leq 0,05$) para o grau de intumescimento foram obtidos para os filmes contendo somente proteína de soja como polímero, variando de 155,6 % em 30 s à 187,0 % em 5 min (Figura 10).

Figura 10 - Grau de intumescimento dos filmes em função do tempo (0,5, 1, 2, 3, 5 min), sendo: 1 - amido, 2 - proteína de soja, 3 - gelatina, 4 - pululana, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 e 12 - mistura dos quatro polímeros. ^a Letras diferentes no mesmo tempo indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($p \leq 0,05$).



5.1.8 Tempo de desintegração

O tempo de desintegração pode ser definido como o tempo necessário para que o filme se rompa em contato com a água ou saliva (PATIL; SHRIVASTAVA, 2014). Na Tabela 6 foram apresentados os resultados do tempo de desintegração dos filmes. Pode-se observar que os filmes formulados com a pululana (formulações 4 e 7) e a mistura de amido e proteína de soja (formulação 5) obtiveram os menores tempos de desintegração, que foram de 30 s, 10 min e 1 min respectivamente. As demais formulações não desintegraram no período de 1h, tempo de realização do teste. O menor tempo de desintegração para os filmes contendo apenas pululana como polímero pode se dever a sua alta solubilidade.

Abruzzo et al. (2012) verificaram que filmes à base de gelatina incorporados com cloridrato de propranolol apresentam completa desintegração em 10 min, resultado diferente desse trabalho, que pode se dever a utilização de adjuvantes farmacêuticos na formulação e da interação do ativo com a matriz polimérica, já que nesse estudo não foram incorporados ativos à formulação.

Segundo Dixit e Puthli (2009) os filmes de rápida desintegração são caracterizados por se desintegrarem em aproximadamente 30 s. Desta forma os filmes estudados neste trabalho apresentaram tempos mais elevados, não podendo ser classificados como filmes de rápida desintegração, porém na literatura estão descritos ODFs com diferentes características, tais como filmes de liberação sustentada, onde o filme precisa ficar íntegro por várias horas na cavidade bucal, sendo este o perfil da maioria dos filmes produzidos neste trabalho (formulações 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12).

Tabela 6 – Tempo de desintegração das diferentes formulações de filmes em pH 6,8, sendo: 1 - amido, 2 - proteína de soja, 3 - gelatina, 4 - pululana, 5 - amido + proteína de soja, 6 - amido + gelatina, 7 - amido + pululana, 8 - proteína de soja + gelatina, 9 - proteína de soja + pululana, 10 - gelatina + pululana, 11 e 12 - mistura dos quatro polímeros.

Formulação	Tempo de desintegração (min)
1	+ 60
2	+ 60
3	+ 60
4	0,5
5	1,0
6	+ 60
7	10,0
8	+ 60
9	+ 60
10	+ 60
11	46,0
12	50,0

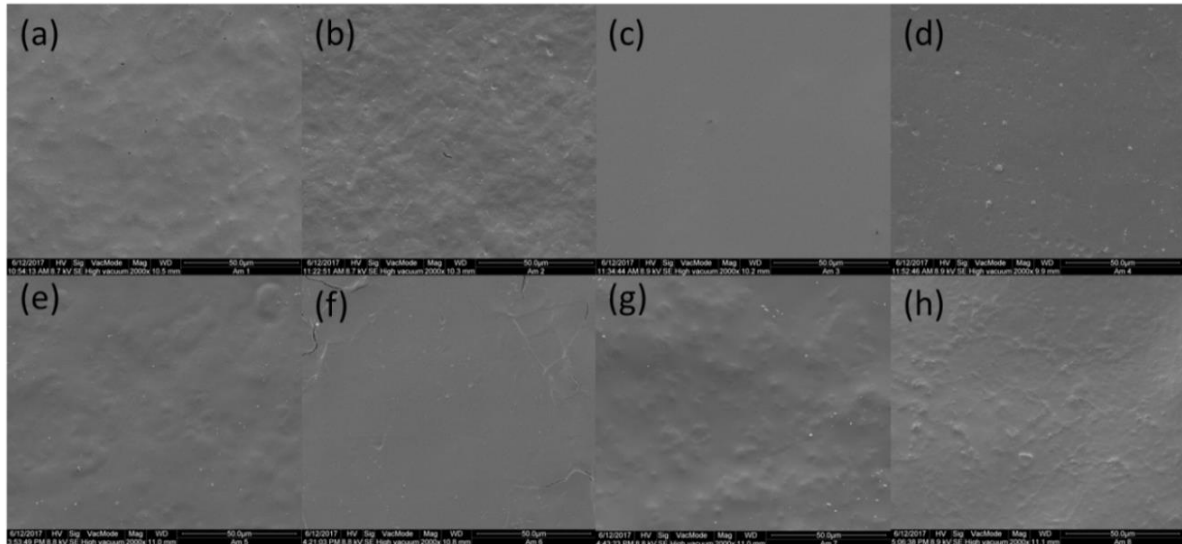
5.1.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Foram selecionadas para a análise de MEV as melhores formulações de filmes, ou seja, as que foram consideradas promissoras para aplicação como ODFs e obtiveram os melhores resultados de solubilidade e grau de intumescimento, e para comparação também foram analisados os filmes com os polímeros puros.

Na Figura 11 foi observado, de modo geral, estruturas compactas, sem poros ou rachaduras, sendo a mais uniforme e sem rugosidades a da formulação contendo gelatina pura (Figura 11c), resultado semelhante foi encontrado por Borges (2013), com a caracterização de filmes a base de gelatina incorporados com colágeno hidrolisado e extrato etanólico de própolis, em que as formulações de gelatina em maior concentração sem adição de extrato se mostraram mais compactas e uniformes.

Os filmes contendo proteína de soja se mostraram de difícil solubilidade em água durante o preparo das amostras, o que refletiu na imagem de MEV apresentada na Figura 11b, onde pode se observar maior rugosidade comparada as demais amostras. Na Figura 11a que corresponde a amostra de filme contendo amido puro, também pode-se observar rugosidades na superfície, que se deve as bolhas formadas no preparo da solução de amido devido a sua viscosidade elevada.

Figura 11 – Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos filmes, sendo: (a) amido, (b) proteína de soja, (c) gelatina, (d) pululana, (e) amido e gelatina, (f) proteína de soja e gelatina, (g) gelatina e pululana (h) mistura dos 4 polímeros.



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

A espectroscopia de FT-IR foi empregada para analisar os filmes produzidos com os polímeros puros, assim como, as formulações que apresentaram os resultados mais promissores, e os espectros de FT-IR estão apresentados na Figura 12.

Observou-se em todas as amostras uma banda centrada em 3450 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao estiramento das ligações O-H (MELO et al., 2011; SELIGRA et al., 2016), referente às ligações de hidrogênio estabelecidas entre os componentes dos filmes.

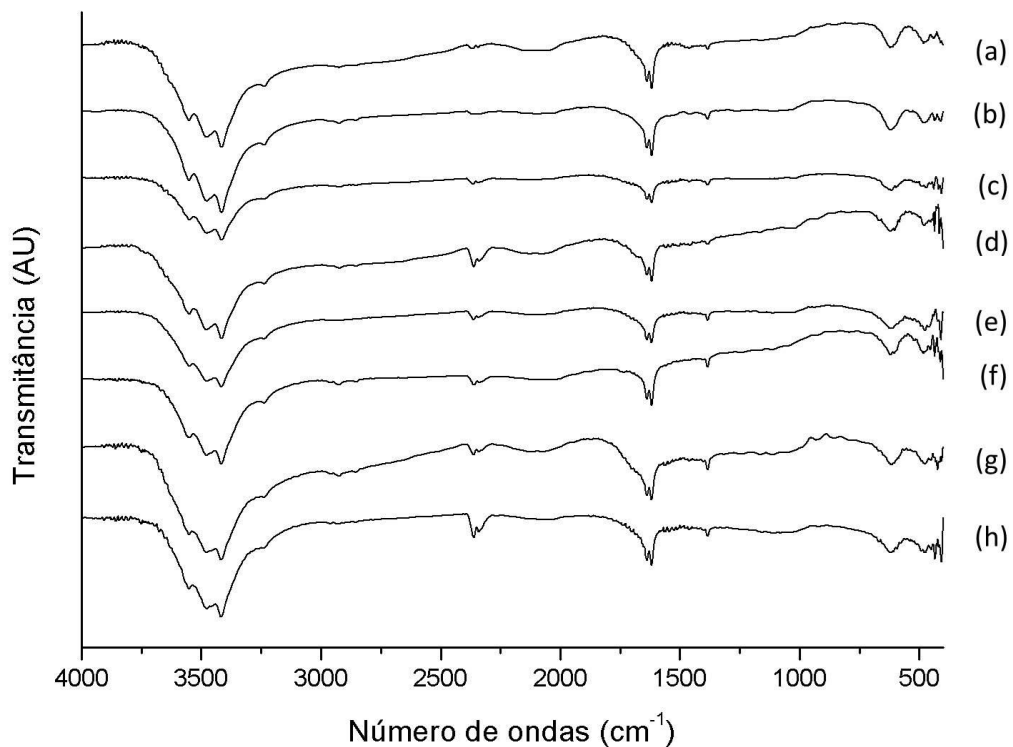
A banda situada entre 2900 e 2850 cm^{-1} pode ser observada nas amostras b, d, f, g, porém pouco evidente e se refere às ligações C-H (SELIGRA et al., 2016). Todas as formulações apresentaram bandas em torno de 1654 - 1645 cm^{-1} que estão associadas à flexão angular do O-H nas moléculas de água (SELIGRA et al., 2016), indicando a formação de interação da água com os componentes das formulações (amido, proteína de soja, gelatina, pululana e glicerol).

Pode-se observar também que os filmes contendo gelatina (c, e, f, g, h) apresentaram bandas típicas já reportadas na literatura, como as bandas próximas à 1631 cm^{-1} relacionada às vibrações da amida (estiramento C=O)

(SIONKOWSKA et al., 2004; YAKIMETS et al., 2005; BORGES, 2013)

Todos os componentes dos filmes obtidos são polissacarídeos de glicose e proteínas, e o que diferencia estes polímeros são os tipos de ligações envolvidas para a formação das cadeias do polímero, portanto, os espectros obtidos são bastante semelhantes entre si (Figura 12), mas comparando-se os espectros, podem ser observadas pequenas diferenças na forma e intensidade de algumas bandas, e isso se deve às interações presentes nas misturas.

Figura 12 – Espectros de FT-IR dos filmes produzidos, sendo: (a) amido, (b) proteína de soja, (c) gelatina, (d) pululana, (e) amido e gelatina, (f) proteína de soja e gelatina, (g) gelatina e pululana (h) mistura dos 4 polímeros.



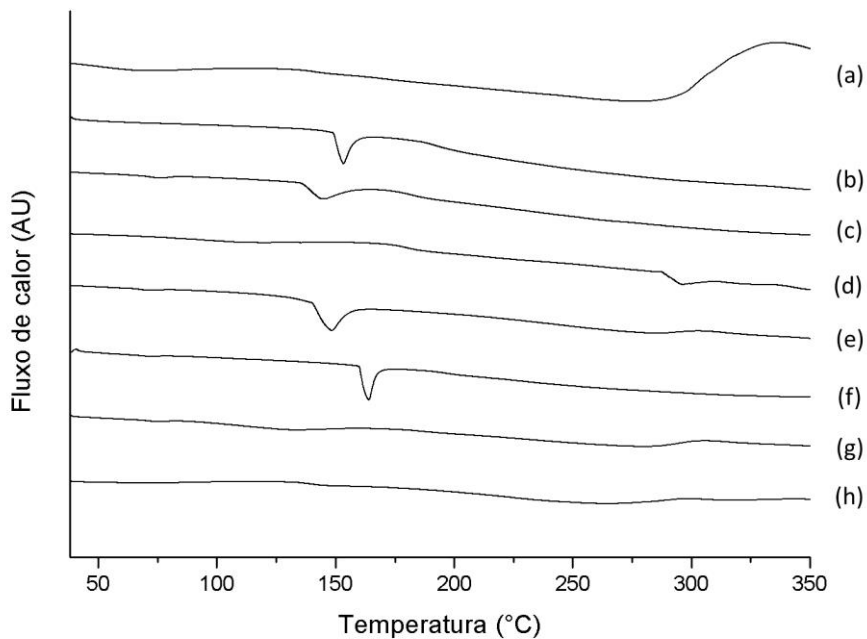
5.1.11 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Termogramas obtidos na análise de DSC para as melhores formulações obtidas nesse trabalho foram apresentadas na Figura 13. Nas formulações: a (amido), g (gelatina e pululana) e h (mistura dos 4 polímeros) não foram obtidos picos. Já as amostras b (proteína de soja), c (gelatina), d (pululana), e

(amido e gelatina) e f (proteína de soja e gelatina), apresentaram picos endotérmicos.

A amostra d contendo pululana apresentou um pico endotérmico na faixa de temperatura 280-290 °C. Alguns autores relatam que a temperatura de fusão da pululana pura, de mesma massa molar e fabricante que a pululana empregada neste trabalho, está entre 95 e 115 °C, temperatura menor que as observadas para os filmes, indicando que a mistura da pululana com outros biopolímeros e com o glicerol aumentou a sua temperatura de fusão, o que pode ser um indicativo da interação entre os componentes do filme (JUNG et al., 2003; KARIM et al., 2011; SUEIRO et al., 2016).

Figura 13 – Curvas de DSC para as diferentes formulações de filmes, sendo: (a) amido, (b) proteína de soja, (c) gelatina, (d) pululana, (e) amido e gelatina, (f) proteína de soja e gelatina, (g) gelatina e pululana (h) mistura dos 4 polímeros.



CONCLUSÃO

Todas as formulações obtidas a partir das misturas entre amido, gelatina e pululana formaram películas finas e contínuas, porém as formulações contendo proteína de soja resultaram em filmes não homogêneos e quebradiços, o que mostrou que esse polímero não foi considerado adequado para a produção de ODFs nas condições estudadas.

Filmes contendo gelatina pura e a mistura binária entre gelatina e pululana apresentaram as melhores propriedades, resultando em películas com excelente manuseabilidade e homogeneidade. Em ambas as formulações foi obtida uma solubilidade em água de 100 %, maiores graus de intumescimento, além da melhor combinação de propriedades mecânicas, podendo ser empregados como filmes de liberação sustentada, pois não se desintegraram no período de 1 hora. Portanto, os filmes de gelatina pura e a combinação de gelatina e pululana foram considerados os materiais mais promissores neste estudo para a aplicação como filmes orodispersíveis.

REFERÊNCIAS

- ABRUZZO, A.; BIGUCCI, F.; CERCHIARA, T.; CRUCIANI, F.; VITALI, B.; LUPPI, B. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for bucal delivery of propranolol hydrochloride. **Carbohydrate Polymers**, Barking, v. 87, p. 581-588, 2012.
- ALVES, V. D.; MALI, S.; BELÉIA, A.; GROSSMANN, M. V. E. Effect of glycerol and amylose enrichment on cassava starch film properties. **Journal of Food Engineering**, v.78, p.941-946, 2007.
- ARYA, A.; CHANDRA, A.; SHARMA, V.; PATHAK, K. Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form. **International Journal of ChemTech Research**, v.2, n.1, p. 576-583, 2010.
- ASTM – American Society for Testing and Materials. **Standard test methods for water vapor transmission of material** – E-96-00. In Annual Book of ASTM Standards. Philadelphia: ASTM, 2000.
- ASTM - American Society for Testing and Materials. **Standard test methods for seal strength of flexible barrier materials** – ASTM F882-91, In Annual Book of ASTM Standards. Philadelphia: ASTM, 2000.
- AVACHAT, A. M.; GUJAR, K.N.; WAGH, K.V. Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesive buccal films of rizatriptan benzoate. **Carbohydrate Polymers**. Barking, v. 91, p. 537-542, 2013.
- BERTUZZI, M. A.; VIDAURRE, E.F.C; ARMADA, M.; GOTTIFREDI, J. C. Water vapor permeability of edible starch based films. **Journal of Food Engineering**, vol. 80, p. 972-978, 2007.
- BHYAN B, JANGRA S, KAUR M AND SINGH H, Orally fast dissolving films: innovations in formulation and technology. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 9, n.2, p. 50-57, 2011.
- BORGES, J. G. **Desenvolvimento de filmes de desintegração oral para liberação de compostos bioativos**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos). Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, 2013.
- BULEÓN, A.; COLONNA, P.; PLANCHOT, V.; BALL, S.; Starch granules: structures biosynthesis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.23, p85-112, 1998.
- CAO, NA., FU, Y., HE, J. Preparation and physical properties of soy protein isolate and gelatin composite films. **Food Hydrocolloids**, v. 21, p. 1153-1162, 2007.
- CEREDA, M.P. Estrutura dos grânulos de amido. In: **Culturas de Tuberosas Amiláceas Latino Americanas**. São Paulo: Fundação Cargill, 2001a, p.101-133.
- CEREDA, M.P. Propriedades do amido. In: **Culturas de Tuberosas Amiláceas Latino Americanas**. São Paulo: Fundação Cargill, 2001b, p.141-184.

CHOUDHARY, D.R.; PATEL, V.; PATEL, H.; ALIASGAR J KUNDAWALA, A. Exploration of film forming properties of film formers used in the formulation of rapid dissolving films. **International Journal of ChemTech Research**, v. 3, n.2, p. 531-533, 2011.

CHONKAR, D. A.; RAO, J. V.; MANAGULI, R. S.; MUTALIK, S.; DENGALÉ, S.; JAIN, P.; UDUPA, N. Development of fast dissolving oral films containing lercanidipine HCl nanoparticles in semicrystalline polymeric matrix for enhanced dissolution and *ex vivo* permeation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 103, p. 179–191, 2016.

CODAGNONE, A.F.; HECHENLEITNER, A.A.W.; PINEDA, E.A. G.; CAVALCANTI, O.A. Goma guar fosfatada: potencial excipiente no desenvolvimento de filmes isolados de etilcelulose. **Acta Farmacêutica. Bonaerense**, v.23, n. 4, p. 448-52, 2004.

CONAB - COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. Acompanhamento da Safra Brasileira - Grãos, v. 4 - Safra 2016/17 - Quarto levantamento, Jan. 2017. Disponível em: < http://www.conab.gov.br/images/stories/relatorio_safra_2016_17/4_Quarto_Levantamento.pdf >. Acesso em: 25 Jan. 2017.

CORRADINI, E.; LOTTI, C.; MEDEIROS, E. S.; CARVALHO, A. J. F.; CURVELO, A. A. S.; MATTOSO, L. H. C. Estudo Comparativo de Amidos termoplásticos derivados do milho Polímeros. **Ciência e Tecnologia**, v. 15, n. 4, p. 268-273, 2005.

CURVELO, A. A. S.; CARVALHO, A. J. F.; AGNELLI, J. A. M. Thermoplastic Starch-cellulose fibers composites: preliminares results., **Carbohydrate Polymer**, v. 45, p. 183-188, 2001.

DAUD, A. S.; SAPKAL, N. P.; BONE, M. N. Development of *Zingiber officinale* in oral dissolving films: effect of polymers on *in vitro*, *in vivo* parameters and clinical efficacy. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 5, n. 3, p. 183-189, 2011.

DENAVI, G., TAPIA - BLÁCIDO, D. R., ANON, M. C., SOBRA, P. J. A., MAURI, A. N., & MENEGALLI, F. C. Effects of drying conditions on some physical properties of soy protein films. **Journal of Food Engineering**, v. 90, p. 341- 349, 2009.

DESHPANDEA, A. A.; SHAHB, N. H.; RHODESA, C. T.; MALICKB, W. Evaluation of films used in development of novel controlled release system for gastric retention. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 159, p. 255-258, 1997.

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

DONHOWE, I. G.; FENNEMA, O. R. Edible films and coatings: characteristics, formation, definitions and testing methods. In: **Edible coatings and films to improve food quality**. Lancaster, PA (USA): Technomic Publishing Co., 1994, p.1-25.

DZIJA, M. R.; BARKALOW, D. G.; CHAPDELAINE, A. H.; ZYCK, D. J.; Edible film formulations containing maltodextrin. **US Patent** 2003,035,841. 2003.

FEIRA, J. M. C. **Obtenção de polieletrólito polimérico a partir da modificação**

química de amido de mandioca. Dissertação (Mestrado em Engenharia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

FIGUEIRA, A.; CARVALHO, R.; VEIGA, F. A mucosa bucal como uma via de administração alternativa: Potencialidades, limitações e formas farmacêuticas. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 87-102, 2006.

FÖGER, F.; KOPF, A.; LORETZ, B.; ALBRECHT, K.; BERNKOP-SCHNURCH, A. Correlation of in vitro and in vivo models for the oral absorption of peptide drugs. **Amino Acids**, v.35, p.233-241, 2008.

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

GHODAKE, P.P.; KARANDE, K.M.; OSMANI, R.A.; BHOSALE, R.R.; HARKARE, B.R.; KALE, B.B. Mouth Dissolving Films: Innovative vehicle for oral drug delivery. **International Journal of Pharmaceutical Research & Review**, v. 2, n.10, p. 41-47, 2013.

GIBBS, P. A.; SEVIOURS, R. J. Pullulan. In: **Polysaccharides in medicinal applications**. New York: Marcel Dekker, 1996, p. 59-86.

GÓMEZ-ESTACA, J.; MONTERO, P.; FERNÁNDEZ-MARTÍN, M. C.; GÓMEZ-GUILLÉN. Physico-chemical and film-forming properties of bovine hide and tuna-skin gelatin: A comparative study. **Journal of Food Engineering**, v. 90, n. 4, p. 480-486, 2009.

GÓMEZ-GUILLÉN, M. C.; GIMÉNEZ, B.; LÓPEZ-CABALLERO, M. E.; MONTERO, M. P. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: a review. **Food Hydrocolloids**, v. 25, n. 8, p. 1813- 2011.

GONTARD, N.; GUILBERT, S.; CUQ, J. L. Water and glycerol as plasticizers affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. **Journal of Food Science**, v. 53, n. 1, p. 206-211, 1992.

GUILBERT, S., GONTARD, N. Agro-polymers for edible and biodegradable films: review of agricultural polymeric materials, physical and mechanical characteristics. In: HAN, H. J. **Innovations in Food Packaging**, 2005, p 263- 276.

HARRIS, D.; ROBINSON, J. Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, p. 1-10, 1992.

HASHIDE, R.; YOSHIDA, K.; KOTAKI, K.; WATANABE, T.; WATAHIKI, R.; TAKAHASHI, S.; SATO, K.; ANZAÍ, J. Use of anionic polysaccharides for preparation of insulin containing layer-by-layer films and their pH stability. **Polymer Bulletin** v. 69, p. 229-239, 2012.

HEARNDEN, V.; SANKAR V.; HULL, K.; JURAS, D.V.; GREENBERG M.; KERR, A.R.; LOCKHART, P.B.; PATTON, L.L.; S. PORTER; THORNHILL, M.H. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. **Advanced Drug Delivery Reviews.**, v. 64, p. 16-28, 2012.

HELIODORO, V. F. M. **Estudo das propriedades físico- químicas de filmes de amido e blendas e amido/látex: propriedades térmicas e de transporte de vapor de água.** Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

HOFFMAN, E. M.; BREITENBACK, A.; BREITKREUTZ, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v.8, n.3, p.299-316, 2011.

JOHNSTON-BANKS, F. Gelatin. In: HARRIS, P. **Food Gels**, London: Elsevier Applied Science, 1990, p. 233-289.

JUNG, S. W.; JEONG, Y.; KIM, S. H. Characterization of hydrophobized pullulan with various hydrophobicities. **International Journal of Pharmaceutics**, v.254, p.109-121, 2003.

KAPLAN, D. **Biopolymers from renewable resources**. Berlin: Springer, p. 417, 1998.

KARIM, M. R.; ISLAM, M. S. Thermal behavior with mechanical property of fluorinated silane functionalized superhydrophobic pullulan/poly(vinyl alcohol) blends by electrospinning method. **Journal of Nanomaterials**, v.2011, 2011.

KARKI, S.; KIM, H.; NA, S-J.; SHIN, D.; JO, K.; LEE, J.; Thin films as an emerging platform for drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, p. 559-574, 2016. KARIM, M. R.; ISLAM, M. S. Thermal behavior with mechanical property of fluorinated silane functionalized superhydrophobic pullulan/poly(vinyl alcohol) blends by electrospinning method. **Journal. Nanomaterials**. v.2011, p. 5, 2016.

KAUR G, SINGH D, BRAR V. Bioadhesive okra polymer based buccal patches as platform for controlled drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.70, p. 408–419, 2014.

KIM, J.; CHOI, Y.; KIM, S. R. B.; LIM, S. Humidity stability of tapioca starch-pullulan composite films. **Food Hydrocolloids**, v.41, p.140. 2014

KIM, S.R.B.; CHOI, Y.G.; KIM, J.Y. Improvement of water solubility and humidity stability of tapioca starch film by incorporating various gums. **LWT - Food Science and Technology**, v. 64, p.475-482, 2015.

KOSKINEN, M.; SUORTTI, T.; AUTIO, K.; MYLLARINEN, P.; POUTANEN, K. Effect of pretreatment on the film forming properties of potato and barley starch dispersions. **Industrial Crops and Products**, v.5, p.23-34, 1996.

KRAMPE, R.; SIEBER D.; PEIN-HACKELBUSCH M.; BREITKREUTZ J.; A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.98, p.20–25, 2016.

KRISTO, E.; BILIADERIS, C. G.; Water sorption and thermo-mechanical properties of water/sorbitol-plasticized composite biopolymer films: Caseinate-pullulan bilayers and blends. **Food Hydrocolloids**, 20(7), 1057-1071. 2006

KROCHTA, J.M., De MULDER-JOHNSON, C. M. Edible and Biodegradable Polymer Films: Challenges and Opportunities. **Food Technology**, v. 51, p. 61-74, 1997.

KULKARNI, L. D.; KUMAR, A. F. Fast dissolving orally consumable films containing a sucralose as a sweetener. **European patent** 1635796, 2004.

LAMBERT, J. F.; PONCELET, G. Acidity in pillared clays: origin and catalytic manifestations. **Topics in catalysis**, v. 4, p. 43-56, 1997.

LAZARIDOU, A.; ROUKAS, T.; BILIADERIS, C. G.; VAIKOUSI, H. Characterization of pullulan produced from beet molasses by *Aureobasidium pullulans* in a stirred tank reactor under varying agitation. **Enzyme and Microbial Technology**, v.31, p.122-132, 2002.

LEDUY, A.; ZAJIC, J. E.; LUONG, J. H. T. Pullulan In: **Encyclopedia of polymer science and engineering**. New York: Wiley & Sons, 1988, 2. ed. p. 650.

LOURDIN, D.; COIGNARD, L.; BIZOT, H.; COLONNA, P. Influence of equilibrium relative humidity and plasticizer concentration on the water content and glass transition of starch materials. **Polymer**, v.38, p.5401-5406, 1997.

LOW, A. Q. J.; PARMENTIER, J.; KHONG, Y. M.; CHAI, C. C. E.; TUN, T. Y.; BERANIA, J. E.; LIUA, X.; GOKHALEA, R.; CHAN, S. Y. Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. **International Journal of Pharmaceutics**, v.455, p.138–147, 2013.

MADI, N. S.; HARVEY, L. M.; MEHLERT, A.; MCNEIL, B. Synthesis of two distincts exopolysaccharide fractions by cultures of the polymorphic fungus *Aureobasidium pullulans*. **Carbohydrate Polymer**, v. 32, p. 307-314, 1997.

MAHAJAN, A.; CHHABRA, N.; AGGARWAL, G. Formulation and Characterization of Fast Dissolving Buccal Films: A Review. **Der Pharmacia Lettre**, v.3, p.152-165, 2011.

MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E.; GARCIA, M. A.; MARTINO, M. N.; ZARITZKY, N. E. Effects of controlled storage on termal, mechanical and barrier properties of plasticized films from diferent starch sources. **Journal of Food Engineering**, v.75, p.453-460, 2006.

MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E.; YAMASHITA, F. Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 31, n.1, p.137-156, 2010.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a polímeros**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2004, p. 208.

MAURI, A. N.; AÑÓN, M. C. Effect of solution pH on solubility and some structural properties of soybean protein isolate films. **Journal of The Science of Food and Agriculture**, 86, p.1064-1072, 2006.

MELO, C. P. B.; GROSSMANN, M. V. E.; YAMASHITA, F.; YOUSSEF, E. Y.; DALL'ANTÔNIA, L. H.; MALI, S. Effect of manufacturing process and xanthan gum

addition on the properties of cassava starch films. **Journal of Polymers and Environment**, v.19, p.739, 2011.

MOHAMED, M. I.; HAIDER, M.; MOHAMED ALI, M. A. Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drugs: *In vitro/in vivo* evaluation. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Reserach**, v. 3, p. 665-686, 2011.

MORALES, J. O.; MCCONVILLE, J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive bucal films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, p. 187-199, 2011.

MURA, P.; CORTI, G.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; MENNINI, N.; BRAGAGNI, M. Development of mucoadhesive films for buccal administration flufenamic acid: Effect of cyclodextrin complexation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.99, n.7, p.3019-3029, 2010.

MURATA, Y; ISOBEL, T.; KOFUJI, K.; NISHIDA, N.; KAMAGUCHI, R. Preparation of Fast Dissolving Films for Oral Dosage from Natural Polysaccharides. **Materials**, v.3, p.4291-4299, 2010.

NAGAR, P.; CHAUHAN, I.; YASIR, M. Insights into polymers: Film formers in mouth dissolving films. **Drug Invention Today**, v. 3, n. 12, p. 280-289, 2011.

NISHIGAKI, M.; KAWAHARA, K.; NAWA, M.; FUTAMURA, M.; NISHIMURA, M.; MATSUURA, K.; KITAICHI, K.; KAWAGUCHI, Y.; TSUKIOKA, T.; YOSHIDA, K.; ITOH, Y. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: Clinical usefulness. **International Journal of Pharmaceutics**, v.424, p.12-17, 2012.

NISHIMURA, M.; MATSUURA, K.; TSUKIOKA, T.; YAMASHITA, H.; INAGAKI, N.; SGUGIYAMA, T.; ITOH, Y. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**, p.98-102, 2009.

OHMORI, S.; OHNO, Y.; MAKINO, T.; KASHIHARA, T. Application of an electronic nose system for evaluation of unpleasant odor in coated tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, n. 2, p. 289-297, 2005.

PANDYA, K.; PATEL, K. R.; PATEL, M. R.; PATEL, N. M. Fast dissolving films: A novel approach to oral drug delivery. **International Journal of Pharmacy Teaching & Practices**, v.4, p.655-651, 2013.

PARRA, D. F.; TADINI, C. C.; PONCE, P.; LUGAO, A. B. Mechanical properties and water vapor transmission in some blends of cassava starch edible films. **Carbohydrate Polymers**, v.58, p.475-481, 2004.

PATEL, V.F.; LIU, F.; BROWN, M. Advances in oral transmucosal drug delivery, **Journal of Controlled Release**, v.153, p.106–116, 2011.

PATIL, P.C; SHRIVASTAVA, S.K.; VAIDEHI, S.; ASHWINI, P. Oral fast dissolving drug delivery system: a modern approach for patient compliance. **International Journal of Drug**, v.2, p. 49-60, 2014.

PATTANAYAIYING, R.; H-KITTIKUN, A.; CUTTER, C. N. Optimization of formulations for pullulan films containing lauric arginate and nisin Z. **LWT- Food Science and Technology**, v.63, p.1110-1120, 2015.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; RUBINI, D.; GIOVAGNOLI, S.; RICCI, M.; BLASI, P.; ROSSI, C. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. **Journal of Controlled Release**, v. 95, n. 3, p. 521-533, 2004.

PERUMAL, V. A.; LUTCHMAN, D.; MACKRAJ, I.; GOVENDER, T. Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. **International Journal of Pharmaceutics**, v.358, p.184-191, 2008.

PIATTI, T. M.; RODRIGUES, R. A. F. **Plásticos: Características, usos, produção e impactos ambientais**. Maceió. Edufal, 2005.

PONGJANYAKUL, T.; PUTTIPIPATKHACHORN, S. Alginate-magnesium aluminum silicate films: Effect of plasticizers on film properties, drug permeation and drug release from coated tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 333, n. 1-2, p.34-44, 2007.

PRADELLA, J. G. C. Biopolímeros e intermediários químicos: subsídios para elaboração de políticas de biotecnologia industrial no Brasil; relatório técnico n. 84. São Paulo: CGEE, p. 205-396. 2006.

RAY, S. S.; BOUSMINA M. Biodegradable polymers and their layered silicate nanocomposites: In greening the 21 st century materials world. **Progress in Materials Science**, v. 50, p. 962-1079, 2005.

RINDLAV, A.; HULLEMAN, S. H. D.; GATENHOLM, P. Formation of starch films with varying crystallinity. **Carbohydrate Polymers**, v.34, p.25–30. 1997.

RIPPEL, M.M., GALEMBECK, F. Nanostructures and adhesion in natural rubber: new era for a classic. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n.6, 1024-1030, 2009.

ROCHA, G. O.; FARIAS, M. G.; CARVALHO, C. W. P.; ASCHERI, J. L. R.; GALDEANO, M. C. Filmes compostos biodegradáveis a base de amido de mandioca e proteína de soja. **Polímeros**, v.24, n.5, p.587-595, 2014.

SALAMAT MILLER, N.; CHITTANG, M.; JOHNSTON, T. P. The use of mucoadhesive polymer in buccal drug delivery. In: **Advance Drug Delivery Reviews**. v.57, p.1666-1691, 2005.

SELIGRA, P. G.; JARAMILLO, C. M.; FAMÁ, L.; GOYANES, S. Biodegradable and non-retrogradable eco-films based on starch-glycerol with citric acid as crosslinking agent. **Carbohydrate Polymers**, v.138, p.66-74, 2016

SHARMA, C. P.; REKHA, M. R. Pullulan as a promising biomaterial for biomedical applications: a perspective. **Trends in Biomaterials and Artificial Organs**, v.20, n. 2, p.116-122, 2007.

SHELLHAMMER, T. H.; RHIM, J. W. Lipid-based films and coatings. **Innovations in Food Packaging**, v.21, p362-383, 2005.

SHEN, B.; SHEN, C.; YUAN, X.; BAI, J.; LV, Q.; XU, H.; DAI, L.; YU, C.; HAN J.; YUAN, H. Development and characterization of an orodispersible film containing drug nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.85, p.1348–1356, 2013.

SHIMODA H AND TANIGUCHI K. Preparation of fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: A possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**; 73: 361-365. 2009.

SHUTAVA, T. G.; BALKUNDI, S.S.; VANGALA, P.; STEFFAN, J. J.; BIGELOW, R. L.; CARDELLI, J. A.; D. PATRICK O'NEAL; LVOV, Y. M. Layer-by-layer-coated gelatin nanoparticles as a vehicle for delivery of natural polyphenols, **ACS Nano**, v.3, p.1877–1885, 2009.

SIONKOWSKA, A.; WISNIEWSKI, M.; SKOPINSKA, J.; KENNEDY, C. J.; WESS, T. J. Molecular interactions in collagen and chitosan blends. **Biomaterials**, v. 25, p. 795-801, 2004.

SORG, A. F.; FADDEN, D.; KULKARNI, N. Fast dissolving orally consumable films containing a modified starch for improved heat and moisture resistance. **Canadian patent 0247648** 2004.

SOTHORNVIT, T.; PITAK, N. Oxygen permeability and mechanical properties of banana films. **Food Research International**, v.40, p.365 – 370, 2007.

SQUIER, C. A.; WERTZ, P. W. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery. **Drug and the Pharmaceutical Sciences** New York: Marcel Dekke, 1996. p. 27-49.

STANKOVIC, I. Pullulan chemical and technical assessment. In: **JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES**, 65 th., 2005.

SUEIRO, A. C.; FARIA-TISCHER, P. C. S.; LONNI, A. A. S. G.; MALI, S. Filmes biodegradáveis de amido de mandioca, pululana e celulose bacteriana. **Química Nova**, v.39, n.9, p.1059-1064, 2016.

SUGIMOTO, K. Pullulans production and applications. **Journal of the Fermentation Association**, v. 36, n. 2, p. 98-108, 1978.

TEIXEIRA, E.P. **Utilização de amido de mandioca na preparação de novos materiais termoplásticos**. Tese (Doutorado) – Instituição de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo. 2007.

TONG, Q.; XIAO, Q.; LIM, L.; Preparation and properties of pullulan, alginate and carboxymethylcellulose blend films. **Food Research International**, v.41, p.1007-1014, 2008.

THOMBARE, N.; JHA, U.; MISHRA, S.; SIDDIQUI, M. Z. Guar gum as a promising

starting material for diverse applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.88, p.361–372, 2016.

TROVATTI, E.; FERNANDES, S. C. M.; RUBATAT, L.; PEREZ, D. S.; FREIRE, C.S.R.; SILVESTRE, A.J.D.; NETO, C.P. Pullulan–nanofibrillated cellulose composite films with improved thermal and mechanical properties. **Composites Science and Technology**, v.72, p. 1556–1561, 2012.

VEIGA-SANTOS, P.; OLIVEIRA, I. M.; CEREDA, M. P.; ALVES, A. J.; SCAMPARINI, A. R. P. Mechanical properties, hydrophilicity and water activity of starch-gum films: effect of additives and deacetylated xanthan gum. **Food Hydrocolloids**, v.19, p. 341-349, 2005

VEILLARD, M.; ANTONY, F. I. Buccal and gastrointestinal drug delivery systems. In: ROBERT GURNY AND HANS E. JUNGINGER. **Bioadhesion-Possibilities and future trends**. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh, 1990. p. 124-139

VERRALL, A. P.; BENING, P.; KUGLER, K. Water soluble film for oral administration. **European patent 1585498**. 2004.

XIAO, Q.; LIM, L. T.; TONG, Q. Pullulan-sodium alginate based edible films: Rheological properties of film forming solutions. **Carbohydrate Polymers**, v.87, p.1689-1695, 2012.

XIAO LI, Q.; ZHAO-MING YE; JIAN-BING W.; CAI-RONG F., AI-WU P., LI C.; RENBING Z. Filmes bucais mucoadesivos de tramadol para o controle eficaz da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.67, p.231-237, 2017.

YAKIMETS, I.; WELLNER, N.; SMITH, A. C.; WILSON, R. H.; FARHAT, I.; MITCHELL, J. Mechanical properties with respect to water content of gelatin films in glassy state, **Polymer**, v.46, n.26, p.12577-12585, 2005.

YAN, Q.; HOU, H.; GUO, P.; DONG, H. Effects of extrusion and glycerol content on properties of oxidized and acetylated corn starch-based films. **Carbohydrate Polymers**, v.87, p.707-712, 2012.

WARD, A. G.; COURTS A. The Science and technology of gelatina, New York: **Academic Press**, xvi, 1977, p. 564.

WILEY, B. J.; BALL, D. H.; ARCIDIACONO, S. M.; SOUSA, S.; MAYER, J. M.; KAPLAN, D. L. Control of molecular weight distribution of the biopolymer pullulan produced by *Aureobasidium pullulans*. **Journal of Environmental Polymer Degradation**, v.1, n.1, p.3-9, 1993.

WU, J.; ZHONG, F.; Li, Y.; SHOEMAKER, F. F.; XIA, W.; Preparation and characterization of pullulan–chitosan and pullulan–carboxymethyl chitosan blended films. **Food Hydrocolloids**, v.30, p.82–91. 2013.

ANEXOS

ANEXO A

Depósito de pedido de patente

A partir desta dissertação foi realizado um depósito de pedido de patente, intitulado “Filmes orodispersíveis a partir de uma matriz polimérica biodegradável e de fonte renovável”, com titularidade da Universidade Estadual de Londrina junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, finalizado em colaboração com a AINTEC/UEL (Agencia de Inovação Tecnológica).

Resumo

Os filmes orodispersíveis são considerados uma forma farmacêutica sólida alternativa, e são definidos como películas finas empregadas como carreadoras de fármacos para absorção direta na cavidade bucal. Esta nova forma farmacêutica é composta de materiais capazes de desintegrar-se e liberar o fármaco utilizando como solvente a umidade da saliva, evitando assim, a sua degradação por enzimas e líquidos gastrointestinais, bem como a sua inativação devido ao efeito da primeira passagem ao nível hepático. Uma variedade de polímeros estão disponíveis para preparação desses filmes, polímeros estes que podem ser utilizados puros ou em combinação com outros materiais, para obtenção das propriedades desejadas. A presente patente refere-se ao desenvolvimento de filmes orodispersíveis produzidos a partir de uma matriz polimérica 100% biodegradável e de fonte renovável, capazes de se dissolver na boca, a serem empregados preferencialmente para a veiculação de fármacos hidrossolúveis. A matriz polimérica é composta pela mistura de amido de mandioca, gelatina e pululana, em proporções que permitam um rápido intumescimento e solubilização, aliados à resistência mecânica que permita o manuseio seguro do material.

Figura 1- Protocolo de depósito de pedido de patente obtido na Universidade Estadual de Londrina.

Universidade Estadual de Londrina
Divisao de Comunicacao e Arquivo

Processo: 25975.2017 . 50

Data Abertura: 21/12/2017 - 11:09:04

Interessado:
SUZANA MALI DE OLIVEIRA

Titulo:
PARECER PARA DEPOSITO DE PEDIDO DE PATENTE

Para informacoes, guarde este comprovante.