



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ROBSON RODRIGUES DA SILVA

**DELINEAMENTO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS DE  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSE PARA INCORPORAÇÃO DE TRAMADOL  
50 mg**

JOÃO PESSOA

2021

ROBSON RODRIGUES DA SILVA

**DELINEAMENTO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS DE  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSE PARA INCORPORAÇÃO DE TRAMADOL  
50 mg**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) entregue à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança em cumprimento à exigência para obtenção parcial de Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

Prof.<sup>a</sup> Orientadora: Dra. Elisana Afonso de Moura Pires

JOÃO PESSOA

2021

S583d

Silva, Robson Rodrigues da  
Delineamento de filmes orodispersíveis de  
hidroxipropilmetilcelulose para incorporação de tramadol 50 mg /  
Robson Rodrigues da Silva. – João Pessoa, 2021.  
48f.; il.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Elisana Afonso de Moura Pires.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –  
Faculdade Nova Esperança – FACENE

1. Opioides. 2. Quality By Design. 3. Sistema de Liberação.  
4. Mucosa Oral. 5. Método Casting. I. Título.

CDU: 615.1

ROBSON RODRIGUES DA SILVA

**DELINEAMENTO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS DE  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSE PARA INCORPORAÇÃO DE TRAMADOL  
50 mg**

Projeto de conclusão de curso apresentado pelo aluno Robson Rodrigues da Silva, do Curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito \_\_\_\_\_ conforme a apreciação da banca examinadora.

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Orientadora: Dra. Elisana Afonso de Moura Pires - Faculdades de Enfermagem  
Nova Esperança (FACENE).

---

Prof. Examinador: Dr. Fernando José de Lima Ramos Júnior - Faculdades de Enfermagem  
Nova Esperança (FACENE).

---

Prof. Examinador: Me. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis - Faculdades de Enfermagem  
Nova Esperança (FACENE).

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecer a Deus pela dádiva da vida, pela saúde, sabedoria e discernimento. Graças por tudo que me foi concedido e por tudo que me foi negado. Por estar sempre presente em minha caminhada, seja nos momentos de felicidades, seja nos momentos de tristeza. Por ter me dado forças durante toda minha formação e não ter me deixado fraquejar diante das tribulações. A ele toda honra e toda glória, porque dele, por ele e para ele são todas as coisas.

A minha família, minha base e fortaleza. Que com sua humildade e com muito carinho me conduziu no caminho da dignidade, da cidadania. Tudo que sou hoje foi construído com o seio dela, que sempre esteve presente, me apoiando e confiando no meu potencial.

A minha esposa Andresa, minha companheira de todas as horas, pela paciência, incentivo, amor, insistência e dedicação me amparou e vivenciou cada momento comigo desses quatro anos de graduação. Por entender que todo esforço e toda abdicção eram necessários para a concretização dessa conquista.

Aos meus colegas de turma, em especial a Elieudo, Gêssica, Leanatan e Wellida, que seguiram ao meu lado e vivenciaram comigo essa etapa da minha vida. Fundamentais em cada processo, em cada conquista e dificuldade que enfrentamos juntos e que superamos. Amigos de classe que seguirão como amigos para a vida e como colegas de profissão.

A minha orientadora Elisana, que sempre se dispôs a colaborar, orientar, produzir e conduzir junto comigo este trabalho. Pela disponibilidade e paciência e por toda sua contribuição que se deu de forma indispensável para a minha formação. Pelo exemplo de pessoa e de profissional que é.

A banca examinadora, nas pessoas dos professores Mysrain Yargo e José Fernando por cada correção e cada contribuição para um maior aprimoramento do trabalho.

Aos professores Yargo (padrinho da turma) e Denise Leite, em especial, que nos acompanharam em grande parte do curso, sempre nos aconselhando e apoiando. Profissionais e pessoas extraordinárias que se tornaram mais que professores e que tenho uma enorme admiração.

As Faculdades Nova Esperança, à Coordenação de Farmácia representada na pessoa Daiene Martins, e a todo corpo docente que direta ou indiretamente contribuíram com a minha graduação.

A todos, meu muito obrigado!

*“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”*

(José de Alencar)

## RESUMO

O mercado farmacêutico tem buscado o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos na mucosa oral, a partir da necessidade de alguns pacientes, como idosos, crianças e pacientes com disfagia, em aderir à farmacoterapia com formulações orais tradicionais. Os filmes orodispersíveis (FOD) surgem como sistemas de liberação com várias vantagens, entre elas: facilidade de administração, precisão de dose e alta taxa de absorção, proporcionando uma maior biodisponibilidade do fármaco. O tramadol trata-se de um insumo farmacêutico ativo (IFA) com efeito analgésico semelhante aos opioides, sendo utilizado como adjuvante no alívio da dor aguda e crônica de leve a moderada. Neste sentido, considerando a relevância terapêutica dos FOD e IFA, este trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar filmes orodispersíveis de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) para a incorporação do cloridrato de tramadol. Para obtenção dos filmes foi realizado um planejamento quali-quantitativo, variando-se a quantidade do polímero HPMC (1,25 %, 2,5% e 5,0 %), concentração (1,0% e 2,5%) e tipo de plastificante, entre eles, polietilenoglicol e glicerina, a presença do desintegrante croscarmelose e temperatura de secagem, segundo a abordagem do Quality by Design (QbD). Os filmes foram obtidos a partir da técnica de solvent casting. Os filmes obtidos foram avaliados com relação aos parâmetros macroscópicos, determinação de peso médio, desintegração, pH e uniformidade de dose. Os resultados obtidos evidenciaram soluções filmogênicas com viscosidade diretamente proporcional à concentração de HPMC, o que interfere diretamente no processo de produção e de espalhabilidade das soluções. A formação de bolhas também foi observada com o aumento da concentração de polímero. Os FOD's apresentaram diferenças físicas relacionadas aos diferentes plastificantes. Os filmes de glicerina apresentaram aspecto límpido, homogêneo e com boa flexibilidade. Já os FOD's à base de PEG apresentaram aspecto esbranquiçado, mais plástico e menos uniforme. O tempo de desintegração dos filmes variou entre 36 segundos e valores acima de 90 segundos. Com a diminuição da concentração do polímero e do plastificante foi observado uma desintegração mais rápida. Em relação ao tipo de plastificante, FOD's de PEG apresentaram tempos de desintegração menores do que FOD's de glicerina. A formulação com 2,5% de HPMC, 1,0% de glicerina e com a presença de croscarmelose 0,29%, foi escolhida para a incorporação do tramadol. Com o aumento da temperatura no processo de desidratação dos filmes não houve alteração no tempo de desintegração. O valor médio do pH do filme de tramadol foi de  $6,72 \pm 0,17$ , valor compreendido dentro da faixa de pH da mucosa oral. O filme incorporado apresentou tempo de desintegração de  $41,6 \pm 0,55$  s. O valor do peso médio calculado para os filmes de tramadol foram de  $169,6 \pm 0,5871$  mg. Os filmes obtidos apresentaram Uniformidade de conteúdo e VA de 14,7. Com base nos resultados expostos, FOD's apresentam-se como sistemas promissores para veiculação de tramadol, visando melhorar a adesão e a farmacoterapia de pacientes geriátricos, pediátricos e disfágicos.

**Palavras-chaves:** Opioides. *Quality By Design*. Sistema de liberação. Mucosa oral. Método *casting*.

## ABSTRACT

The pharmaceutical market has sought to develop new drug delivery systems in the oral mucosa, based on the need for some patients, such as the elderly, children and patients with dysphagia, to adhere to pharmacotherapy with traditional oral formulations. Orodispersible films (FOD) appear as delivery systems with several advantages, including: ease of administration, dose precision and high absorption rate, providing greater bioavailability of the drug. Tramadol is an active pharmaceutical ingredient (API) with an analgesic effect similar to opioids, being used as an adjuvant in the relief of mild to moderate acute and chronic pain. In this sense, considering the therapeutic relevance of FOD and IFA, this work aimed to develop and characterize hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) orodispersible films for the incorporation of tramadol hydrochloride. To obtain the films, a qualitative planning was carried out, varying the amount of polymer HPMC (1.25 %, 2.5% and 5.0%), concentration (1.0% and 2.5%) and type of plasticizer, including polyethylene glycol and glycerin, the presence of the disintegrant croscarmellose and drying temperature, according to the Quality by Design (QbD) approach. The films were obtained using the solvent casting technique. The films obtained were evaluated with respect to macroscopic parameters, determination of mean weight, disintegration, pH and dose uniformity. The results obtained showed filmogenic solutions with viscosity directly proportional to the concentration of HPMC, which directly interferes in the production process and spreadability of the solutions. Bubble formation was also observed with increasing polymer concentration. FOD's showed physical differences related to different plasticizers. The glycerin films showed a clear, homogeneous appearance and good flexibility. The PEG-based FOD's, on the other hand, had a whitish, more plastic and less uniform appearance. The disintegration time of the films ranged between 36 seconds and values above 90 seconds. With decreasing polymer and plasticizer concentration, a faster disintegration was observed. Regarding the type of plasticizer, PEG FOD's showed shorter disintegration times than glycerin FOD's. The formulation with 2.5% HPMC, 1.0% Glycerin and the presence of 0.29% croscarmellose was chosen for the incorporation of tramadol. With the increase in temperature in the dehydration process of the films, there was no change in the disintegration time. The mean pH value of the tramadol film was  $6.72 \pm 0.17$ , which is within the pH range of the oral mucosa. The embedded film had a disintegration time of  $41.6 \pm 0.55$  s. The calculated mean weight value for tramadol films was  $169.6 \pm 0.5871$  mg. The films obtained presented Content Uniformity and VA of 14.7. Based on the above results, FOD's are promising systems for the delivery of tramadol, aiming to improve the adherence and pharmacotherapy of geriatric, pediatric and dysphagic patients.

**Keywords:** Opioids. Quality by Design. Release system. Oral mucosa. Casting method.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Características físicas de filmes orodispersíveis (FOD).....	18
Figura 2 - Estrutura molecular do cloridrato de tramadol.....	24
Figura 3 - Soluções filmogênicas do delineamento experimental de acordo com o QbD.....	32
Figura 4 - FOD após processo de desidratação.....	33
Figura 5 - FOD's de glicerina obtidos após destacamento nas concentrações de 1,25% (A), 2,5% (B) e 5,0% (C) de polímero (linha superior) e não destacados (linha inferior).....	34
Figura 6 - Peso Médio dos FOD's de tramadol.....	39
Figura 7 - Curva de calibração do tramadol.....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Ensaio utilizados para caracterizar FOD's.....	21
Tabela 2 - CPP, CMA e CQA para o delineamento dos FOD's.....	28
Tabela 3 - Planejamento qualiquantitativo das formulações para o preparo de filme orodispersível de acordo com QbD.....	28
Tabela 4 - Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA).....	30
Tabela 5 - Planejamento qualiquantitativo das formulações para o preparo de filme orodispersível.....	35
Tabela 6 - Classificação macroscópica e física das soluções filmogênicas e dos FOD'S.....	35
Tabela 7 - Tempos de desintegração dos FOD's.....	36
Tabela 8 - pH de FOD de tramadol.....	38
Tabela 9 - Uniformidade de dose unitária.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

° / Grau

% / Porcentagem

h / Horas

s / Segundos

°C / Grau Celsius

± / Mais ou menos

ACM / Atributo de crítico de materiais

ACQ / Atributo crítico de qualidade

CARS / Espectroscopia Raman anti-Stokes coerente

CLI / Limite inferior de controle

CLS / Limite superior de controle

cm / Centímetros

CMC / Carboximetilcelulose

CV / Coeficiente de variação

DOP / Receptor peptídico opioide Delta

DSC / Calorimetria de Varredura Diferencial

FOD's / Filmes orodispersíveis

FTIR / Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

g / Grama

HEC / Hidroxietilcelulose

HME / *Hot Melt Extrusion*

HPC / Hidroxipropilcelulose

HPMC / Hidroxipropilmetilcelulose

IFA / Insumo farmacêutico ativo

KOP / Receptor peptídico opioide Kappa

Kv / Kilovolts

mg / Miligramas

mL / Mililitros

MOP / Receptor peptídico opioide Mi

NA / Noradrenalina

nm / Nanômetros

PCP / Parâmetro crítico do processo

PEG / Polietilenoglicol

pH / Potencial hidrogeniônico

PM / Peso médio

PVP / Álcool polivinílico

RDC / Resolução da Diretoria Colegiada

$R^2$  / Coeficiente de Correlação

SCB / Sistema de classificação Biofarmacêutica

SNC / Sistema Nervoso Central

UV-vis / Ultravioleta – visível

TG / Termogravimetria

VA / Valor de Aceitação

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 FILMES ORODISPERSÍVEIS	16
2.2 MÉTODOS DE OBTENÇÃO	19
2.2.1 <i>Solvent Casting</i>	19
2.2.2 <i>Hot Melt Extrusion</i> – HME	20
2.2.3 <i>Electrospinning</i>	21
2.2.4 Tecnologia de impressão	21
2.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS FILMES ORODISPERSÍVEIS	22
2.4 TRAMADOL	25
3 OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO GERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4 MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 MATERIAL	28
4.1.1 Matérias-primas	28
4.1.2 Equipamento e vidrarias	28
4.2 MÉTODOS	28
4.2.1 DESENVOLVIMENTO DO FILME ORODISPERSÍVEL	28
4.2.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO FILME ORODISPERSÍVEL	30
4.2.2.1 Aspecto macroscópico do filme orodispersível	30
4.2.2.2 Teste de desintegração do filme orodispersível	30
4.2.2.3 Valor de pH	30
4.2.2.4 Peso médio do filme orodispersível	30
5.1 DESENVOLVIMENTO DO FILME ORODISPERSÍVEL	32
5.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO FILME ORODISPERSÍVEL	33
5.2.1 Aspecto macroscópico da solução filmogênica e dos filmes orodispersíveis	33
5.2.2 Teste de desintegração do filme orodispersível	37
5.2.3 Valor de pH	39
5.2.4 Peso médio do filme orodispersível	40
5.2.5 Uniformidade de dose unitária	41
CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45

## 1 INTRODUÇÃO

Dentre as mais diversas vias utilizadas para administração de fármacos existentes, a via oral se apresenta como uma das mais utilizadas devido às peculiaridades inerentes, como por exemplo, alta adesão pelos pacientes, fácil administração e segurança. Nesta via, as formas farmacêuticas predominantes são as formulações líquidas, cápsulas e comprimidos. Uma vez ingeridas pelos pacientes, estas formas farmacêuticas podem, através do trato gastrointestinal, sofrer ações de enzimas digestivas ou metabolismo de primeira passagem, através de enzimas hepáticas, o que pode promover o extenso metabolismo do fármaco e conseqüentemente diminuir a sua biodisponibilidade (TEDESCO, 2018). Segundo Tescarollo *et al.* (2019), apesar de suas vantagens, a via de administração oral apresenta algumas limitações, como sua utilização por pacientes disfágicos (dificuldade de deglutição) pediátricos e geriátricos.

No entanto, a mucosa oral é uma alternativa adequada para absorção de fármacos apresentando permeabilidade de 4 a 4.000 vezes maior em relação à da pele (CARDOSO, 2017). Trata-se de uma via dotada de diversas vantagens biofarmacêuticas, como, rapidez de absorção, ausência do efeito de primeira passagem no fígado e conseqüentemente uma maior biodisponibilidade do composto ativo (SANTANA *et al.*, 2020). Em virtude disso, as indústrias farmacêuticas buscam o desenvolvimento de alternativas viáveis a partir da mucosa oral. As pesquisas nesta área promoveram o desenvolvimento de formas farmacêuticas orais diferenciadas como os filmes orodispersíveis (FOD's) (VISHVAKARMA, 2018).

Os FOD's consistem em uma formulação farmacêutica inovadora, prática, versátil, estável, com boa aceitação e de fácil administração. São filmes poliméricos finos e flexíveis, constituídos de plastificantes, edulcorantes, agente estimulante da saliva, aromatizantes, corantes, estabilizadores, espessantes, potencializadores da permeação e desintegrantes (TESCAROLLO *et al.*, 2019). Tais formulações apresentam ainda algumas vantagens em relação à forma de dosagens convencionais, como rápida desintegração e absorção sistêmica, aumentando assim a biodisponibilidade do insumo farmacêutico, maior precisão, flexibilidade e individualização de dose. Em FODS's podem ser veiculados fármacos de diversas classes farmacológicas, como por exemplo, anti-inflamatórios, antieméticos, anti-hipertensivos, psicotrópicos e analgésicos. Isto demonstra a vasta abrangência e empregabilidade terapêutica desses sistemas de entrega (TEDESCO, 2018).

Dentre os polímeros formadores de filme mais utilizados, destacam-se os semissintéticos derivados da celulose, como a hidroximetilpropilcelulose (HPMC), a

hidroximetilcelulose (HMC) e a carboximetilcelulose (CMC) (SHAHZAD *et al.*, 2019). Já para a produção de FOD's são empregadas algumas técnicas, dentre elas a “*solvent casting*”, extrusão de fusão a quente (*Hot Melt Extrusion - HME*), *electrospinning* e tecnologia de impressão, sendo primeira técnica citada a mais utilizada (MUSAZZI *et al.*, 2019; FERNANDES, 2017).

O tramadol é um insumo farmacêutico ativo (IFA) da classe dos opioides com características farmacodinâmicas distintas dos opioides clássicos, o que o tornou o primeiro membro do chamado “atípico grupo dos opioides”. Em aversão ao grupo clássico dos opioides, o tramadol age modulando o sistema monoaminérgico ao inibir a noradrenalina (NA) e a receptação de serotonina (5-HT) nos terminais pré-sinápticos (BRAVO, MICO, BERROCOSO, 2017). É um IFA classificado de acordo com a Classificação Biofarmacêutica de Amidon como classe I, alta solubilidade e alta permeabilidade e que não apresenta como alternativa terapêutica a forma farmacêutica FOD (BRAVO, MICO, BERROCOSO, 2017).

Desta forma, considerando o tramadol um potente analgésico e as vantagens tecnológica dos FOD, principalmente para pacientes idosos, crianças e disfágicos que apresentam resistência à adesão terapêutica com formulações orais tradicionais, este estudo teve como objetivo o desenvolvimento, caracterização e avaliação de filmes orodispersíveis de hidroxipropilmetilcelulose para a incorporação do tramadol com atividade analgésica.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 FILMES ORODISPERSÍVEIS

A mucosa oral consiste em um epitélio escamoso não queratinizado que reveste a cavidade oral e representa 60% da sua área total. Sua principal vantagem é que fármacos administrados por esta via não sofrem metabolismo de primeira passagem. (CARDOSO, 2017). Em seu trabalho, Tedesco (2018) afirma que a rápida permeabilidade e absorção está relacionado com o fato de que o estrato córneo, principal barreira encontrado pelo fármaco no processo de absorção, se encontra ausente na cavidade oral. Já alta vascularização do local permite uma rápida biodisponibilidade. Porém a quantidade de princípio absorvido é dependente de diversos fatores que devem ser considerados, tais como: concentração, veículo de entrega, tempo de contato da formulação com a mucosa, drenagem venosa dos tecidos mucosos, grau de ionização da droga, pH do local de veiculação, peso molecular e solubilidade lipídica relativa.

A patente belga N° 637.363 datada de 1962, descreve sobre o desenvolvimento de filmes finos revestidos com substâncias ativas específicas para administração oral. Os mesmos eram constituídos de fibras de celulose insolúveis em água e um agente que conferia solubilidade à formulação (carboximetilcelulose de sódio). O IFA foi adicionado ao filme como uma solução, posteriormente seco e submetido a cortes a fim de se obter as doses unitárias predeterminadas (GUPTA, KUMAR, GOWDA, 2020).

Segundo Santana *et al.* (2020), os FOD's são constituídos por macromoléculas que apresentam a propriedade de formar uma matriz polimérica, incluindo em sua composição um agente plastificante e a incorporação de IFA's. Apresentam-se em forma de folhas simples ou multicamadas com materiais específicos que lhes conferem a liberação rápida do princípio ativo administrado na cavidade oral, formando tanto uma suspensão fina como também uma solução juntamente com a saliva, não havendo a necessidade de ingestão de água ou mastigação no processo. Essas formulações nos trazem uma peculiaridade que seria a junção da precisão típica de dosagem de formas sólidas com a facilidade de administração que há nas formulações líquidas (MUSAZZI *et al.*, 2019).

Apesar de suas vantagens, Arora e Chakraborty (2017) relatam em seu trabalho que os FOD's podem apresentar algumas desvantagens, destacando se entre elas: drogas cuja estabilidade é prejudicada em pH bucal não podem ser incorporadas; fármacos com doses elevadas não podem ser inseridas em FOD's, algo que é geralmente possível quando se trata de



comprimidos de desintegração oral; algumas técnicas de produção são caras em relação à produção de comprimidos de dissolução oral; o acondicionamento por longo período se torna complexo, pois se tratam de compostos de natureza higroscópica e que necessitam de embalagens diferenciadas.

A composição de um FOD se baseia, de forma geral, de incorporação de ativos, sejam eles insumos farmacêuticos ativos ou componentes nutracêuticos de forma isolada ou em associação, e excipientes que incluem: polímeros formadores de filmes, espessantes, estabilizantes, plastificantes, agentes estimuladores de saliva e agentes de palatabilidade, entre outros (GUPTA, KUMAR, GOWDA, 2020).

Para que o IFA tenha biodisponibilidade eficiente é necessário que ocorra o contato do FOD com a mucosa oral, sendo esta a razão pela qual se tem grande foco no uso de polímeros mucoadesivos em formulações de entrega de drogas bucal, em específico em filmes orodispersíveis (HANIF, ZAMAN, CHAURASIYA, 2015). No processo de produção de FOD's, polímeros hidrofílicos são os mais empregados, pois quando em contato com a saliva tem sua dissolução completa na cavidade bucal. A escolha do polímero se trata de um passo crítico no desenvolvimento dessas formulações e podem variar mediante o perfil do produto requerido, ressaltando ainda que alguns parâmetros como, a dissolução do fármaco, tempo desintegração, elasticidade e resistência mecânica podem ser controlados em razão do polímero a ser utilizado (PEREIRA, MARIM, MALI, 2019).

Os polímeros mais utilizados encontrados na literatura são: pululano, amido hidroxipropílico granular, maltodextrina, hidroximetilcelulose, polivinilpirrolidona e álcool polivinílico/polietilenoglicol (HANIF, ZAMAN, CHAURASIYA, 2015). Os polímeros derivados de celulose, de acordo com Favacho (2018) também são amplamente utilizados no desenvolvimento de formulações mucoadesivas, destacando-se desse grupo a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxietilcelulose (HEC) e carboximetilcelulose (CMC).

A HPMC, conhecida também como hipromelose, é amplamente utilizada na produção de produtos farmacêuticos, por possuir ação aglutinante, espessante, e ainda ser formadora de matriz hidrofílica e formadora de filmes. São classificadas em diferentes graus que se baseia no seu nível de viscosidade, nível de substituição de hidroxipropil e de metoxi. Os graus de HPMC de baixa viscosidade, entre eles o HPMC E3, HPMC E5 e HPMC E15 são os de uso mais frequente quando se trata de desenvolvimento de FOD's (PANRAKSA *et al.*, 2020).

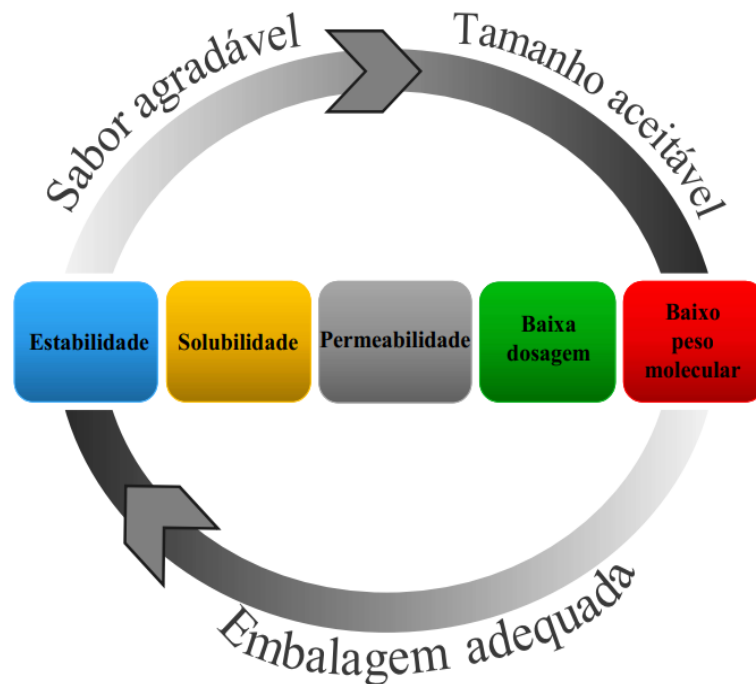
Segundo Resta e Mali (2019), há ainda alguns excipientes que são empregados na produção de FOD's com o intuito de favorecer as propriedades filmogênicas. O uso de plastificantes, que se tratam de compostos hidrofílicos da classe polióis (glicerol, sorbitol e

polietilenoglicol), são comumente utilizados com o objeto de proporcionar maior flexibilidade à filmes hidrofílicos, e conseqüentemente, seu facilitar seu manuseio e processamento.

Trabalhos demonstram que os desenvolvimentos de FOD's com incorporação de IFA's são destinados a várias indicações farmacológicas. Dentre essas indicações, as mais abrangentes que veiculam fármacos são as que entregam fármacos anti-histamínicos (21%), medicamentos para transtornos mentais como psicotrópicos (15%), hipertensivos (11%), inibidores da acetilcolinesterase - AchE - (8%) e fármacos utilizados contra enxaquecas, como triptanos (7%) (FACCO, 2020).

A escolha do IFA deve ser considerada a primeira etapa na no desenvolvimento de FOD's, pois se trata de um constituinte que irá proporcionar alguns parâmetros importantes na formulação, como ótima manuseabilidade e alta hidrossolubilidade que irão favorecer a dissolução na mucosa oral (TEDESCO, 2018). Com base nisso, especificações como baixo peso molecular, baixa dosagem, alta permeabilidade e alta solubilidade características de fármacos de Classe I (SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica) como demonstrado na Figura 1, são algumas especificações que deve conter um IFA escolhido para ser incorporado e veiculado em sistemas de entrega oral. Fármacos pertencentes a esta classe são característicos por apresentarem dissolução rápida e completa, enquanto sua extensão de absorção corresponde a no mínimo 90%, aspectos ideais que favorecem sua incorporação em FOD'S. Porém para tais formulações, o IFA deve apresentar doses que variam de 0,3mg a 100mg, sendo está determinada como sendo a porcentagem em peso após o FOD ser desenvolvido e seco, devendo corresponder a cerca de 65% da formulação (GUPTA, KUMAR, GOWDA, 2020; DEZANI, 2017).

Figura 1. Características físicas de filmes orodispersíveis (FOD)



Fonte: Adaptado (GUPTA; KUMAR; GOWDA, 2020).

## 2.2 MÉTODOS DE OBTENÇÃO

Para desenvolvimento de FOD's são empregadas quatro técnicas que são mencionadas na literatura. São elas: *solvent casting*, HME, *electrospinning* e tecnologia de impressão.

### 2.2.1 *Solvent Casting*

De forma geral, os FOD's são produzidos por meio da fusão do filme, utilizando-se para isso diversas tecnologias. Uma técnica amplamente utilizada é o "*solvent casting*" que consiste da mistura dos excipientes e fármacos em solventes como a água ou solução hidroalcolica, com ou sem aquecimento. Após o processo de solubilização, a mistura é lançada em uma superfície e submetida ao processo de secagem para evaporação do solvente, em condições de umidade e temperatura ambiente ou em forno com controle de temperatura e, por fim, realizado o corte nos tamanhos desejados. Trata-se de um método de fácil execução e que dispensa o uso de equipamento caro e sofisticado, sendo, portanto, uma técnica ideal para formulações em pequena escala (PECHOVÁ *et al.*, 2018).

Em seu estudo, Shahzad *et al.* (2019) desenvolveram FOD'S de citalopram por *solvent casting* utilizando a combinação de polímeros naturais e semissintéticos para pacientes

disfágicos. Para isso, foram empregados biopolímero de quiabo e goma de moringa em associação com HPMC e pululano. O tempo de desintegração dos FOD's foi inferior a 30 segundos e a uniformidade de dose do IFA foi de 97,89 - 102,05% para todas as formulações de filme. Filmes formulados com combinação de HPMC e biopolímero de quiabo apresentaram propriedades mecânicas superiores em comparação às outras combinações de polímeros utilizados. A análise térmica revelou formulações estáveis dentro da faixa de temperatura analisada e o citalopram cristalino foi completamente ou parcialmente transformado na forma amorfa, conforme constatado por Análise Térmica Diferencial, Difração de raios-X e imagens de microscopia eletrônica de varredura.

Speer *et al.* (2019) desenvolveram um FOD de desintegração rápida com propriedades de liberação prolongada por incorporação de micropelletes de pequeno porte carregados com diclofenaco. Os micropelletes com carga de droga de 70% foram produzidos por extrusão úmida e esferonização usando celulose microcristalina como auxiliar de peletização e diclofenaco de sódio como composto ativo. Os micropelletes foram revestidos com filme com um revestimento de polímero metacrílico e incorporados à solução de HPMC formadora de FOD. Os FOD's foram produzidos pela técnica *solvent casting*. Foi realizado teste de tempo de desintegração (30 segundos), dissolução, e analisado estruturas de superfície interna e externa por microtomografia computadorizada de raios-x.

### 2.2.2 Hot Melt Extrusion – HME

Para Krampe *et al.* (2015), quando se trata de desenvolvimento em escala industrial, o método alternativo em relação à técnica de *solvent casting* se trata da extrusão de fusão a quente (*Hot Melt Extrusion - HME*). Aqui, todos os ingredientes secos utilizados são misturados, com posterior aquecimento e extrusão, seguindo de resfriamento e corte em tamanhos pre-determinados. O não uso de solventes e o menor tempo de processamento são algumas vantagens sobre a técnica de fundição de solvente, porém é necessário que todos os excipientes e o IFA tenham estabilidade térmica, além de necessitar de equipamento específico para o processo de produção.

Pimparade *et al.* (2017) teve como principal objetivo de seu trabalho desenvolver filmes de desintegração oral de maleato de clorfeniramina usando a tecnologia HME, avaliando as características da formulação por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo*. Como constituinte de matriz polimérica foi utilizado amido modificado com glicerol para extrusão por fusão. Agentes edulcorantes e simuladores de saliva foram incorporados aos filmes visando melhorar aspectos

organolépticos e diminuir o tempo de desintegração. Como resultado, observou-se a produção de filmes não pegajosos, transparentes e uniformes. As formulações de filme demonstraram tempos curtos de desintegração (6-11 s) e mais de 95% de dissolução em 5 min. Além disso, os filmes apresentaram propriedades mecânicas específicas que eram adequadas para o manuseio e armazenamento.

### 2.2.3 *Electrospinning*

Outra técnica explorada à base de solvente é a *electrospinning*, utilizada para a produção de FOD's caracterizados por estruturas internas com alta porosidade. Seu sistema operacional consiste basicamente em uma agulha metálica por meio da qual a formulação é bombeada mantendo um fluxo controlado, sendo carregada em virtude de uma corrente elétrica de alta tensão, na faixa de 10-35 KV (Kilovolt), sobre um coletor de carga oposta. O IFA tanto pode ser carregado antes ou depois do processo de fiação. A principal vantagem observada neste processo diz respeito a um aumento na taxa de dissolução do IFA devido à grande área de superfície que as nanofibras apresentam (MUSAZZI *et al.*, 2019).

O benzoato de rizatriptana, um analgésico utilizado para o tratamento enxaqueca, foi veiculado em filmes formulados com álcool polivinílico- polivinilpirrolidona com o emprego das técnicas de *electrospinning* e *solvent casting*. Os FOD's foram caracterizados quanto à sua morfologia, propriedades de estado sólido e características mecânicas. Ensaios de uniformidade de dose, dissolução e desintegração foram avaliados. Por fim, foi realizada uma análise comparativa do desempenho *in vitro/in vivo* dos filmes produzidos pelas duas técnicas, onde filmes obtidos tiveram efeitos farmacológicos superiores *in vivo*, o que pode estar relacionado à estrutura submicrônica, que foram obtidas por *electrospinning* (GUO *et al.*, 2020).

### 2.2.4 Tecnologia de impressão

A tecnologia de impressão é uma tecnologia que utiliza jatos de tinta que carregam o IFA dissolvido em solução que apresenta propriedades adequadas de viscosidade e tensão superficial necessárias para que ocorra a impressão. O fármaco é impresso em filmes previamente preparados, seja por *solvent casting*, seja por HME. Pode-se destacar no uso dessa tecnologia algumas vantagens inerentes, tais como: processos de degradação do IFA são evitados, pois o mesmo não participa de todo o processo de preparação do filme; possibilidade de imprimir quantidades específicas do IFA em cada filme produzido, tornando a formulação

mais individualizada; fármacos em baixíssimas doses e com baixa resistência térmica pode ser incorporados quando se usa a referida técnica (FERNANDES, 2017).

Sjöholm e Sandler (2019) avaliaram a adequação de impressão 3D de extrusão semissólida para o desenvolvimento de filmes FOD's a base de HPC contendo varfarina com potencial aplicabilidade em tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos. A técnica teve sucesso e com ela foram produzidos filmes orodispersíveis transparentes, lisos e finos, porém flexíveis e resistentes, contendo doses terapêuticas de varfarina (3,9-7,4 mg). A relação entre os tamanhos dos filmes projetados e a dose alcançada do fármaco se mostrou com linearidade excelente ( $R^2=0,9996$ ), confirmando que a técnica utilizada é promissora para a fabricação de filmes orodispersíveis de varfarina com doses personalizadas.

### 2.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS FILMES ORODISPERSÍVEIS

Para realizar um estudo de compatibilidade entre o princípio ativo e polímeros possivelmente utilizados, bem como a caracterização do estado sólido do IFA presente nos filmes desenvolvidos, pode-se empregar algumas técnicas espectrofotométricas como Raman, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), TimeGated® Raman e espectroscopia Raman anti-Stokes coerente (CARS). Já os estudos termodinâmicos podem ser obtidos por Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) (NEVES, 2017). No estudo desenvolvido por Fernandes (2017) estão citados vários parâmetros analisados e ensaios utilizados para caracterizar FOD's, como expressa a Tabela 1.

Tabela 1. Ensaios utilizados para caracterizar FOD's

<b>Ensaio</b>	<b>Característica Analisada</b>	<b>Referência</b>
Peso e espessura	Variação de massa/espessura	RESTA E MALI, 2019
Resistência à dobra	Flexibilidade de	SERRANO <i>et al.</i> , 2019
Intumescimento	Capacidade de absorção de água	PEREIRA, MARIM, MALI, 2019

Infravermelho	Interação entre os componentes do filme	ZOÉ <i>et al.</i> , 2016
DSC (Incorporação do filme)	Eventos físicos (Fusão; degradação, cristalização)	NEVES, 2017
TG (Estabilidade)	Perda de massa	PIMPARADE <i>et al.</i> , 2017
Raios- X	Cristalinidade dos filmes	FERNANDES, 2017
Microscopia Óptica	Morfologia dos filmes	REDDY, KARPAGAM, 2017
Testes mecânicos	Resistencia e elasticidade	VISHVAKARM A, 2018
Desintegração	Tempo de desintegração	SPEER <i>et al.</i> (2019)
Uniformidade de dose	Distribuição do fármaco no filme	GUO <i>et al.</i> , 2020
Liberação <i>in vitro</i>	Tempo de liberação do fármaco presente na formulação	TEDESCO, 2018
Tempo de residência ( <i>in vitro</i> )	Tempo de contato entre o filme a mucosa	FOO <i>et al.</i> , 2018

Força de Mucoadesão ( <i>in vitro</i> )	Força de ligação entre o filme e a mucosa	FERNANDES, 2017
Permeação ( <i>Ex vitro</i> )	Permeação do fármaco através de Membranas	HANIF, ZAMAN, CHAURASIYA, 2015

---

Fonte: Adaptada (FERNANDES, 2017)

Para que a garantia de qualidade de medicamentos e formulações sejam cumpridas, legislações vigentes regulamentam a comercialização destes que devem cumprir especificações que ofereçam segurança ao consumidor. Para isso, faz-se necessário que os produtos sejam submetidos a ensaios para o controle de qualidade, como teor, peso médio e uniformidade de dose. Tais ensaios aplicados a diversas formulações farmacêuticas já se encontram descritos em compêndios oficiais nas monografias específicas para cada fármaco, bem como suas especificações, preparo de amostra e critérios de aceitação. Dentre as mais diversas técnicas analíticas já catalogadas utilizadas para determinar e quantificar fármacos, a espectrometria de ultravioleta visível (UV-Vis) tem grande destaque por ser uma técnica eficiente, rápida e de custo acessível (PIRES *et al.*, 2017).

No espectro, a região ultravioleta compreende a faixa entre 200 e 400 nm, já a região do visível abrange comprimentos de onda entre 400 e 800 nm. Em uma determinada região do espectro, mais precisamente entre 180 e 780 nm, ocorre absorção de radiação por parte de moléculas orgânicas em decorrência de uma interação entre os fótons e os elétrons que compõem a ligação química (grupos cromóforos) (MARIANO, 2018). Para a determinação espectrofotométrica no UV-Vis, é necessário o uso de reagentes específicos que promovem a conversão da espécie de interesse em uma forma que permita a absorção da radiação com maior sensibilidade e seletividade (PIRES *et al.*, 2017).

A falta de uniformidade de dose das unidades pode acarretar problemas como subdose ou doses elevadas, levando à possibilidade de desencadear efeitos adversos (MORI *et al.*, 2016). Para evitar a administração de doses incorretas, cada unidade do lote de determinado medicamento deve apresentar a concentração do IFA próxima da concentração declarada. O ensaio de uniformidade de doses unitárias permite que seja feita uma avaliação da concentração do IFA em frações individuais do lote, como também averiguar se tal concentração se mantém uniforme em todas as frações analisadas. Os fundamentos deste ensaio se aplicam às



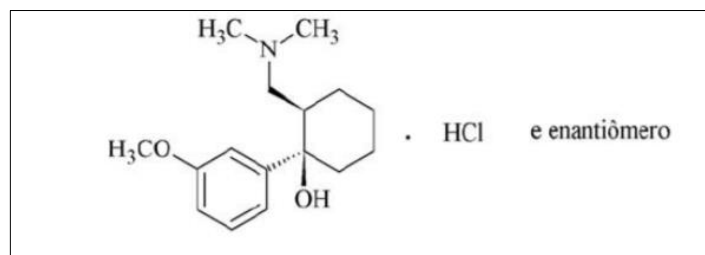
formulações farmacêuticas que apresentam apenas um ou mais de um ativo. Cada componente ativo da formulação é submetido ao ensaio de forma individual, salvo em casos em que a monografia individual desta apresentar uma maneira diferente. A uniformidade de doses unitárias pode ser realizada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. A escolha do método é determinada pela forma farmacêutica, dose e proporção do ativo (BRASIL, 2019, vol. 1, p.80).

## 2.4 TRAMADOL

Analgésicos opioides são considerados drogas sintéticas desenvolvidas em laboratórios a partir da replicação da estrutura molecular dos opiáceos, droga de origem natural advinda da *Papaver somniferum*. São drogas utilizadas para o tratamento da dor moderada e severa de diversas etiologias com ação em três tipos de receptores acoplados a proteína G inibitória, que se encontram presentes no sistema nervoso central (SNC), sendo eles: MOP presentes no troco cerebral e no tálamo, DOP localizado no cérebro, e KOP localizado no sistema límbico, tronco cerebral e medula espinhal. Todos esses receptores estão associados ao sistema dopaminérgico e também presentes no trato gastrointestinal (MELO *et al.*, 2020).

Tramadol, um análogo 4-fenil-piperidina da codeína (Figura 2), trata-se de um opioide que tem ação única por ter efeito opioidérgico central, noradrenérgico, analgésico serotoninérgico e anestésico local periférico. A inibição da dor se dá mediante dois mecanismos de ação, sendo eles um de ação opioide mediada pelo receptor MOP e um de ação não opioide mediada pela atividade  $\alpha_2$ -adrenérgica e serotoninérgica. Sua atividade monoaminérgica inibe as vias descendentes da dor, resultando na supressão da transmissão nociceptiva a nível espinhal. Tramadol também desempenha propriedades como analgésicos locais através do bloqueio dos canais de  $K^+$  (SHIN *et al.*, 2017).

Figura 2. Estrutura molecular do cloridrato de tramadol



Fonte: BRASIL, 2019.

Segundo Braco, Mico e Berrocoso (2017) a eficácia e segurança do tramadol no tratamento da dor moderada à grave já foi demonstrada em diversos estudos clínicos, incluindo aplicações em processos pós-operatório, analgesia associada ao tratamento de câncer e em processos inflamatórios. Seu efeito analgésico de ação central tem aplicabilidade no tratamento de dor crônica sendo também recomendado como fármaco de primeira escolha no tratamento de lesões ortopédicas (LI *et al.*, 2016).

Por possuir alta solubilidade em água, o tramadol é rapidamente absorvido após ser administrado por via oral com biodisponibilidade sistêmica em torno de 68%. Quando administrado, o tramadol atinge níveis máximos após administração retal em 3 horas, oral de 1-2 horas e intramuscular em 45 minutos. Já a sua meia vida dura em torno de 5-6 horas. Sua posologia habitual na formulação oral é de 50-100 mg a cada 4-6 horas, com dose máxima diária de 400mg (AHMED *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2016).

Frequentemente é metabolizado por desmetilação, oxidação e conjugação pelo fígado, com 26 metabólitos podendo ser detectados. A reação O-desmetilação metaboliza o tramadol em seu principal metabólito ativo, com posterior catálise O-desmetil-tramadol (M1) pelo citocromo CYP2D6 P450, que juntamente com o N-O-dismetil-tramadol representam os metabólitos farmacologicamente ativo dentre todos. Cerca de 90% do tramadol é eliminado principalmente pelo sistema renal e o restante excretado com as fezes. Sua excreção se dá nas seguintes percentagens pela urina em 72 horas: 29% inalterado, 20% N, Odidesmetil-tramadol e seus conjugados, 20% O-desmetil-tramadol e seus conjugados, 17% N-desmetil-tramadol e o restante porcentagem sendo outros metabólitos (AHMED *et al.*, 2018).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Desenvolver e caracterizar filmes orodispersíveis (FODs) de hidroxipropilmetilcelulose para a incorporação de 50 mg de cloridrato de tramadol.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar um planejamento qualiquantitativo para obtenção de filme orodispersível;
- Caracterizar aspecto macroscópico dos filmes;
- Determinar o tempo de desintegração;
- Avaliar pH dos FOD's;
- Estimar o peso médio dos FOD's;
- Avaliar a uniformidade de dose unitária dos FOD's de cloridrato de tramadol.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi caracterizado quanto a sua finalidade como uma pesquisa aplicada ou tecnológica, de natureza experimental, com abordagem quali quantitativa analítica e procedimentos técnicos laboratoriais. Foi realizado no laboratório VIII da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, localizada na cidade de João Pessoa – PB.

### 4.1 MATERIAL

#### 4.1.1 Matérias-primas

Água purificada (obtida por osmose reversa); Hidroxipropilmetilcelulose (Fragon<sup>®</sup>, Brasil); Cloridrato de Tramadol (Via Farma<sup>®</sup>, Brasil); Glicerina (Dinâmica<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil); Polietilenoglicol (Dinâmica<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil); Sucralose (Linea<sup>®</sup>, Rio de Janeiro, Brasil); Croscarmelose sódica (Solutab<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil).

#### 4.1.2 Equipamento e vidrarias

Agitador magnético (Êxodo<sup>®</sup>, Pernambuco, Brasil); Balança analítica (BEL Engineering<sup>®</sup>, Monza, Itália); Estufa (Biomatic); Phmetro de bancada (Quimis<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil); Espectrofotômetro, Bastão de vidro; Becker 100 mL; Balão volumétrico 100 mL, Balão volumétrico 10 mL, Vidro de relógio; Espátula, Pipeta de pastêr; Pipeta automática; Placas de Petri; Funil; Filtro de papel; Termômetro químico escala externa.

### 4.2 MÉTODOS

#### 4.2.1 DESENVOLVIMENTO DO FILME ORODISPERSÍVEL

Foi realizado um planejamento quali quantitativo para obtenção do melhor filme orodispersível de hidroxipropilmetilcelulose para a incorporação do cloridrato de tramadol, baseando-se na ciência e princípios da gestão de riscos da qualidade do *Quality by Design* (QbD) (BEG, RAHMAN, KOHLI, 2018). Foram avaliados os atributos críticos dos materiais (ACM) e os parâmetros crítico do processo (PCP), que podem influenciar no perfil de qualidade

do produto. A influência desses parâmetros foi avaliada através da análise dos atributos críticos de qualidade (ACQ), como apresentado na Tabela 2. A composição das soluções filmogênicas base para o estudo pode ser observada na Tabela 3.

Tabela 2. PCP, ACM e ACQ para o delineamento dos FOD's

PCP	ACM	ACQ
Temperatura de secagem	Concentração do polímero HPMC	Tempo de desintegração
	Tipo de plastificante: Glicerina, Polietilnoglícol	
	Concentração do plastificante (1,25%) e (2,5%)	Aspecto
	Presença do desintegrante croscarmelose	Resistência ao destacamento

Fonte: Dados do Autor

Tabela 3. Planejamento qualiquantitativo das formulações para o preparo de filme orodispersível de acordo com QbD.

Formulação	HPMC	Glicerina	Polietilenoglicol	Sucralose	Croscarmelose sódica	Água purificada
F1	2,50%	-	2,50%	0,75%		20ml
F2	2,50%	2,50%	--	0,75%		20ml
F3	1,25%	-	2,50%	0,46%	0,29%	20ml
F4	2,50%	-	2,50%	0,46%	0,29%	20ml
F5	5,00%	--	2,50%	0,46%	0,29%	20ml
F6	1,25%	2,50%		0,46%	0,29%	20ml
F7	2,50%	2,50%		0,46%	0,29%	20ml
F8	5,00%	2,50%		0,46%	0,29%	20ml

Fonte: Dados do autor

Os filmes foram obtidos pelo método de *Solvent Casting* que consiste na dispersão e solubilização do polímero e plastificante no solvente seguido da evaporação do solvente (FERNANDES, 2017). Primeiramente os excipientes foram pesados em balança analítica separadamente. Após isso o solvente na quantidade de 20 gramas foi submetido ao aquecimento até uma temperatura de 45°C para facilitar o processo de solubilização e dispersão dos excipientes, que foram então vertidos e agitados em um agitador magnético por 30 minutos. As

soluções permaneceram então em repouso por 12hs para eliminação de bolhas e obtenção de soluções límpidas e homogêneas e posteriormente vertidas nas placas de petri e desidratadas em estufa por 24 hs a uma temperatura de 40°C. A espessura dos mesmos foi padronizada e controlada em função da massa da solução vertida e tamanho da placa de petri. Foram analisadas as características físicas da solução filmogênica, como os parâmetros de formação de bolhas, viscosidade e espalhabilidade, e o tempo de desintegração, resistência à quebra e aparência visual dos filmes obtidos.

#### 4.2.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO FILME ORODISPERSÍVEL

##### 4.2.2.1 Aspecto macroscópio do filme orodispersível

O aspecto visual foi utilizado como parâmetro para avaliar a qualidade e reprodutibilidade do FOD, foram avaliadas as características de flexibilidade, destacamento, aspecto e homogeneidade.

##### 4.2.2.2 Teste de desintegração do filme orodispersível

O teste de desintegração foi realizado conforme descrito por Resta e Mali (2019) em tampão fosfato de sódio (pH 6,8) para simular a saliva. Amostras dos filmes foram adicionadas em 50 mL de solução tampão fosfato a 37°C. O tempo de desintegração foi determinado como sendo o tempo necessário para o filme se desintegrar (romper) na solução. O valor médio do tempo de desintegração foi registrado.

##### 4.2.2.3 Valor de pH

A metodologia para análise do valor de pH foi adaptada de Suryawanshi *et al.* 2021. O FOD foi adicionado em béquer contendo 50 mL de solução tampão fosfato de sódio (pH 6,8). Após a desintegração do filme, o eletrodo do phmetro foi introduzido. O teste foi realizado em triplicata e o valor médio calculado.

##### 4.2.2.4 Peso médio do filme orodispersível

Os filmes foram avaliados com relação ao peso médio. Pesou-se 10 filmes, individualmente, em balança analítica Bel Engineering (0,01-200g). O valor unitário e médio

obtido foi utilizado para determinação do peso do FOD. O método utilizado para o ensaio seguiu o preconizado no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012).

#### 4.2.2.5 Uniformidade de dose unitária

A uniformidade de dose unitária foi avaliada pelo método da Uniformidade de Conteúdo. O método utilizado para a quantificação individual do cloridrato de Tramadol em cada FOD seguiu o preconizado na Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (BRASIL, 2019).

Foram pesados individualmente 10 FOD incorporados com o cloridrato de tramadol, em balança analítica, e doseados no espectrofotômetro UV-vis em comprimento de onda de 270nm. As amostras de FODs foram adicionadas, separadamente, em balão volumétrico de 100 mL e diluídas utilizando a água como solvente, até a concentração final de 0,1 mg/mL de cloridrato de tramadol. Para o cálculo do teor foi construída uma curva de calibração do IFA, em água, nas concentrações de 0,05 mg/mL; 0,08 mg/mL; 0,1 mg/mL; 0,12 mg/mL e 0,15 mg/mL. A partir dos resultados das leituras de absorvância de cada filme individual e o valor da curva de calibração do IFA, na concentração central da curva de calibração, foi estimada a quantidade do cloridrato de tramadol em cada unidade. Por fim, foi calculado o Valor de Aceitação (VA) a partir da Equação 1, onde os termos e expressões utilizadas estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA)

Variável	Definição	Condições	Valores
X	Média dos conteúdos individuais expresso como porcentagem da quantidade declarada.		
n	Número de unidades testadas	10 unidades	
K	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$	$k = 2,4$
M a ser utilizado quando $T \leq 101,5$ (caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$ , então	$M = X$ (VA = ks)
		Se $X < 98,5\%$ , então	$M = 98,5\%$ (VA = $98,5 - X + ks$ )
L1	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		$L1 = 15,0$

T	Valor médio da especificação farmacopeica.	95%- 105%	100%
Fonte: Brasil, 2019.			

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 DESENVOLVIMENTO DO FILME ORODISPERSÍVEL

Foram obtidos filmes orodispersível base de HPMC de acordo com o QbD. Essa metodologia se baseia em uma abordagem sistemática utilizada no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, que se inicia com objetivos de enfatizar a compreensão do processo, do produto e do controle do processo (BEG, RAHMAN, KOHLI, 2018). Filmes orodispersíveis de fumarato de quetiapina produzidos com HPMC, foram formulados modificando os parâmetros críticos do processo (ACP), como por exemplo da temperatura e atributos críticos dos materiais (ACM), como a quantidade de diferentes plastificantes, para avaliar a influência nos atributos críticos de qualidade (ACQ) dos filmes, resultando em um filme de qualidade adequada, obtido por um processo robusto e reprodutível. (BÜLBÜL *et al.* 2019).

O polímero HPMC foi escolhido para o desenvolvimento dos filmes orodispersíveis, por suas características, como a alta solubilidade em água, estabilidade na faixa de pH de 3 a 11, não clivável por enzimas e por apresentar excelentes propriedades na formação de dispersões sólidas, sendo amplamente utilizado na indústria farmacêutica e no desenvolvimento de sistemas liberação oral de fármacos (MAŠKOVÁ *et al.*, 2020).

Os plastificantes avaliados foram a glicerina e o polietilenoglicol. Segundo Resta e Mali (2019), o uso de plastificantes hidrofílicos da classe polióis (glicerol e polietilenoglicol), são comumente utilizados com o objeto de proporcionar maior flexibilidade aos filmes hidrofílicos, e conseqüentemente, facilitar seu manuseio e processamento. Segundo Pamlényi *et al.* 2021, a glicerina é um plastificante bastante empregado, apresenta características peculiares como, cor incolor, viscosa e não tóxica, o que contribui para a obtenção de filmes macios, flexíveis e elástico.

A presença do desintegrante em filmes orodispersíveis é um ACM que pode favorecer a desintegração. A croscarmelose é um desintegrante da classe dos superdesintegrantes. Quando em contato com a água intumescer, a pressão gerada pela expansão de tamanho cria



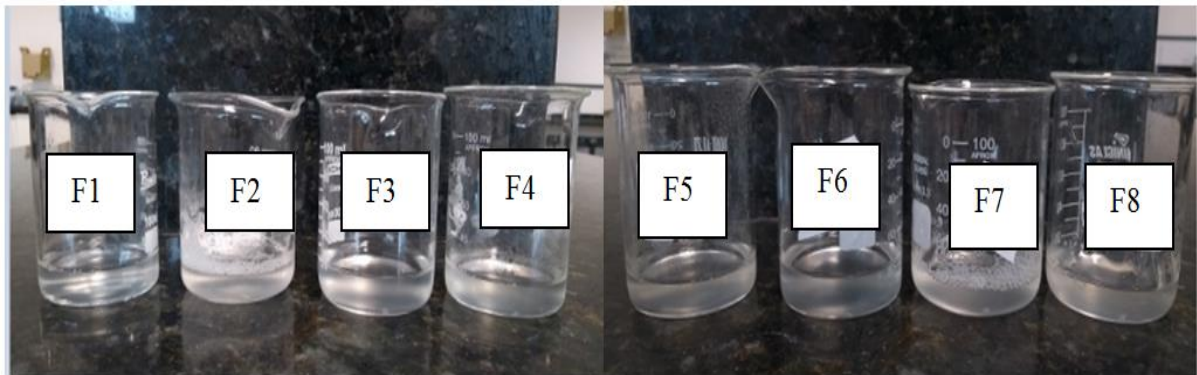
microfissuras que se propagam, favorecendo a permeação de água, levando à ruptura completa da rede polimérica da forma farmacêutica (BISHARAT *et al.*, 2019).

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO FILME ORODISPERSÍVEL

### 5.2.1 Aspecto macroscópico da solução filmogênica e dos filmes orodispersíveis

Foram obtidas 8 soluções filmogênicas que após processo de desidratação formaram 8 filmes orodispersíveis distintos. De forma geral, as soluções apresentaram um aspecto límpido e homogêneo, apresentando variações entre si, com relação a formação de bolhas e viscosidade (Figura 3).

Figura 3. Soluções filmogênicas do delineamento experimental de acordo com o QbD.



Fonte: Dados da pesquisa

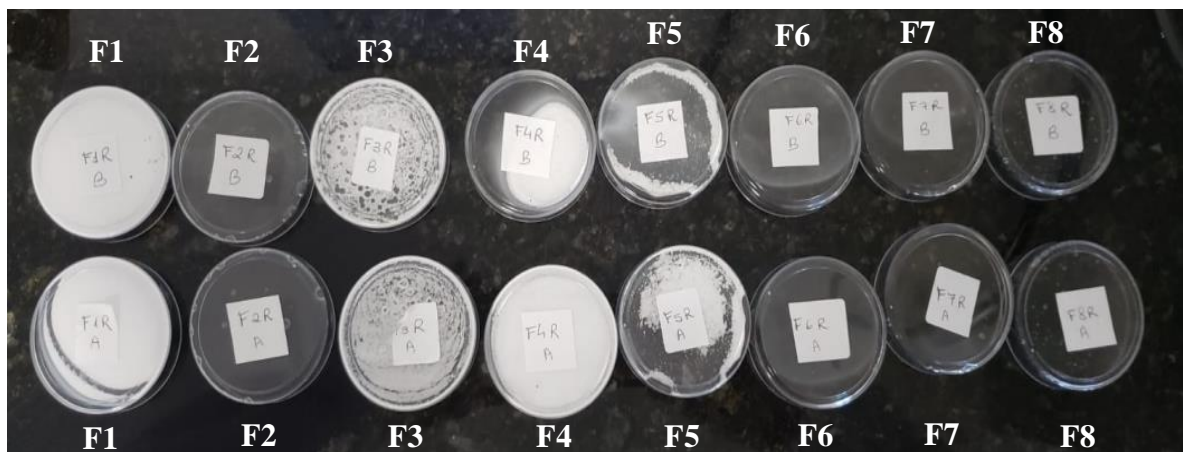
Com relação a viscosidade, foi observado que esse parâmetro influenciou no processo de produção e manuseio da solução filmogênica, além dos parâmetros físicos dos FOD's. Este fato, foi comprovado por Segundo Germini e Peltonen 2021, que em seu trabalho desenvolveu filmes à base de HPMC, variando sua concentração de 2,2% até 10% (p/v), demonstrando que a viscosidade é um fator fundamental com relação à capacidade de formação do filme, e que aumenta de forma gradual à medida que a concentração de HPMC aumenta. Além de formar filmes mais espessos, plástico e com baixa flexibilidade, concentrações elevadas de HPMC pode retardar a liberação do IFA devido ao processo de gelificação.

Os filmes obtidos a partir das soluções filmogênicas estão apresentados na Figura 4. As formulações com 5,0% de HPMC (F5 e F8) apresentaram solução filmogênica com alta viscosidade, o que interferiu na dispersão dos excipientes no momento do preparo e na espalhabilidade nas placas de petri. Os filmes obtidos a partir de F5 e F8, apesar de apresentar

facilidade de destacamento das placas, não apresentaram flexibilidade adequada, sendo rígidos e espessos.

Os filmes desenvolvidos na concentração de 2,50% (F1, F2, F4 e F7), apresentaram, enquanto solução filmogênica, viscosidade intermediária, não comprometendo o processamento dos mesmos, a solução apresentou espalhabilidade adequada, obtendo a partir delas filmes límpidos, homogêneos e com boa flexibilidade e facilmente destacado da placa. Neste sentido, as formulações com 2,50% de HPMC demonstraram vantagens tanto no preparo, quanto nas características físicas do filme (Figura 4). Já os filmes com 1,25% (F3 e F6), apresentaram melhor qualidade de processamento e manuseabilidade, em relação aos filmes com 2,5% e 5,0%, apresentando viscosidade adequada, o que facilitou a pesagem e a espalhabilidade nas placas de petri, porém formaram filmes mais maleáveis, de difícil destacamento e pouco resistentes.

Figura 4. FOD após processo de desidratação.

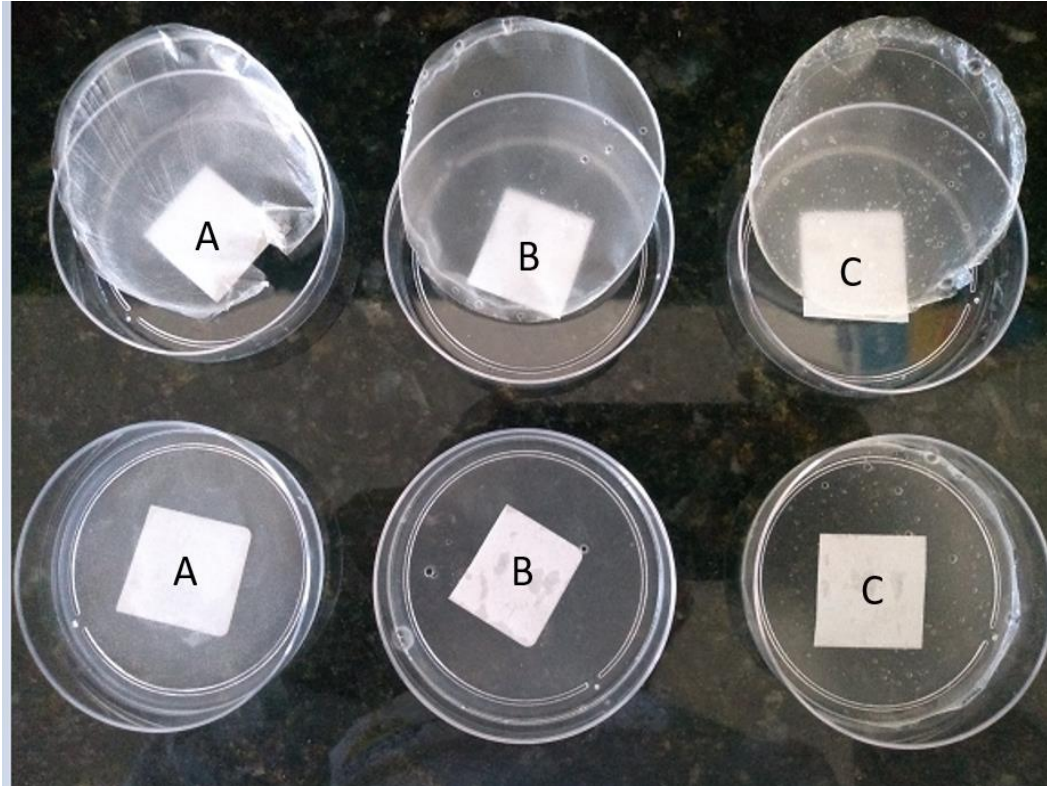


Fonte: Dados da pesquisa

A formação de bolhas é uma característica esperada nas soluções filmogênicas de HPMC. Foi observado que quanto maior a concentração do polímero e viscosidade da solução, maior a quantidade de bolhas formadas, implicando na sua presença nos filmes (Figura 5). Segundo Germini e Peltonen 2021, filmes produzidos a partir de soluções altamente viscosas em consequência da alta concentração de HPMC, podem apresentar formação indesejada e/ou incontrolada de bolhas, o que pode provocar falta de uniformidade de dose. O processo de verter a solução na placa, quando não executado mediante força gravitacional, como por exemplo, com ajuda de espátula, contribuiu ainda mais na formação de bolhas. As soluções tiveram que

ser submetidas, após o preparo, a um repouso por 12 hs para a eliminação das bolhas, para que ao final do processo de desidratação não houvesse a presença das mesmas nos FOD's.

Figura 5. FOD's de glicerina obtidos após destacamento nas concentrações de 1,25% (A), 2,5% (B) e 5,0% (C) de polímero (linha superior) e não destacados (linha inferior).



Fonte: Dados da pesquisa

Os diferentes plastificantes influenciaram nas características físicas dos filmes obtidos (Figura 4). Os filmes F2, F6, F7 e F8 obtidos com glicerina apresentaram aspecto homogêneo, translúcidos e sem rachaduras, já os FOD com o plastificante PEG (F1, F3, F4 e F5), apresentaram aspecto esbranquiçado, não uniforme e mais plástico.

O uso de glicerina como plastificante também foi estudado por Resta e Mali (2019), na produção de filmes orodispersíveis de amido e gelatina, avaliando o efeito desta em relação à sacarose. Os filmes foram obtidos pelo método *solvent casting* e de forma geral, foram obtidos filmes transparentes, inodoros, contínuos e sem rachaduras ou poros. Todas as formulações apresentaram homogeneidade adequada, porém quanto à ausência de ruptura após a secagem, os filmes com glicerol se apresentaram com melhores características em relação aos produzidos com sacarose. Quanto à manuseabilidade, os filmes produzidos com 20 e 25% de glicerol

apresentaram-se excelentes, já os com 30 e 35% apresentaram-se pegajosos dificultando sua manipulação, e os com 15 e 25% de sacarose quebradiços.

Além disso, para avaliar a influência do plastificante nas características físicas dos filmes, foram obtidas soluções filmogênicas com uma menor concentração de Glicerina (1,0%) e PEG (1,0%). Essas concentrações foram avaliadas para testar uma composição final de plastificante de 20% no filme. Os dois plastificantes também foram avaliados em mistura na solução filmogênica, numa concentração de PEG (0,5%) e Glicerina (0,5%) (Tabela 5).

Tabela 5. Planejamento quali-quantitativo das formulações para o preparo de filme orodispersível

<b>Formulações</b>	<b>HPMC</b>	<b>Croscarmelose</b>	<b>PEG</b>	<b>Glicerina</b>	<b>Sucralose</b>
<b>F9</b>	2,50%	0,29%	-	1,0%	0,46
<b>F10</b>	2,50%	0,29%	1,0%	-	0,46
<b>F11</b>	2,50%	0,29%	0,5%	0,5%	0,46

Fonte: Dados da pesquisa

As soluções filmogênicas obtidas com 1,0% de plastificantes apresentaram características de espalhabilidade e viscosidade, com aspecto semelhante às soluções com 1,25% de HPMC, no entanto, apresentaram filmes com uma flexibilidade adequada. Os filmes com PEG e a mistura (PEG + Glicerina) apresentaram aspecto esbranquiçado, não uniforme e plástico, características atribuídas a presença do PEG na formulação. Na Tabela 6 é possível observar os atributos físicos de todas as formulações obtidas no planejamento.

Tabela 6. Classificação macroscópica e física das soluções filmogênicas e dos FOD'S.

<b>Formulações</b>	<b>Espalhabilidade</b>	<b>Flexibilidade</b>	<b>Destacamento</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Homogeneidade</b>
<b>F1</b>	Desejável	Adequada	Adequado	Esbranquiçado	Não
<b>F2</b>	Desejável	Adequada	Adequado	Transparente	Sim
<b>F3</b>	Facilitada	Inadequada	Inadequado	Esbranquiçado	Não
<b>F4</b>	Desejável	Adequada	Adequado	Esbranquiçado	Sim
<b>F5</b>	Dificultada	Inadequada	Adequado	Esbranquiçado	Não
<b>F6</b>	Facilitada	Inadequada	Inadequado	Transparente	Sim
<b>F7</b>	Desejável	Adequada	Adequado	Transparente	Sim
<b>F8</b>	Dificultada	Inadequada	Adequado	Transparente	Sim
<b>F9</b>	Facilitada	Adequada	Adequado	Transparente	Sim
<b>F10</b>	Facilitada	Adequada	Adequado	Esbranquiçado	Não

**F11**                      Facilitada                      Adequada                      Adequado                      Esbranquiçado                      Não

Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com a análise macroscópica, as formulações F4, F7 e F9 apresentaram características físicas e mecânicas mais adequadas.

### 5.2.2 Teste de desintegração do filme orodispersível

Ao determinar o tempo de desintegração dos FOD's, foi observado que alguns parâmetros influenciavam os mesmos. Alterações de tempos de desintegração foram encontradas em função da presença ou ausência de desintegrante, concentração de polímero, tipo e concentração de plastificante. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela 7.

Tabela 7. Tempos de desintegração dos FOD's

<b>Formulações</b>	<b>Tempo de desintegração</b>
F1	>90 s
F2	>90 s
F3	35 s
F4	45 s
F5	>90 s
F6	50 s
F7	60 s
F8	>90 s
F9	43 s
F10	36 s
F11	60 s

Fonte: Dados da pesquisa

As formulações F1 e F2 não apresentaram tempo de desintegração satisfatório (>90 s), este fato pode ser explicado pela ausência do desintegrante na formulação. Os resultados mostram que a presença do desintegrante diminui cerca de 33% o tempo de desintegração para as formulações como mesma composição, alterando apenas a presença do mesmo, como pode ser observado entre as formulações F2 e F7, e em torno de 50%, comparando F1 e F4.

O tempo de desintegração também foi avaliado quanto a concentração de polímero. À medida que a concentração aumenta, o tempo de desintegração também aumenta, fato que pode ser observado comparando as formulações com o mesmo plastificante, como é possível observar para as formulações com PEG (F3, F4 e F5) e com Glicerina (F6, F7 e F8). Os FOD's mais concentrados (5%), mesmo com a presença do desintegrante foram os que apresentaram os maiores tempos de desintegração.

Em relação à concentração do plastificante, à medida que a concentração diminui, houve também uma diminuição no tempo de desintegração. Filmes de PEG passaram a apresentar tempo de 36 s em F10 quando comparados a F4 (45 s). O mesmo se observou nos filmes de glicerina que passaram a apresentar tempo de 43s em F9 quando comparados a F7 (60 s).

Os tempos de desintegração variaram em função do tipo de plastificante utilizado. Filmes a base de glicerina, apresentaram tempos de desintegração maiores em relação aos de PEG, quando produzidos e avaliados na mesma concentração. Isso fica perceptível quando comparamos F7 em relação F4 (60 s e 45 s, respectivamente) e F9 em relação a F10 (43 s e 36 s respectivamente). Quando em mistura os plastificantes apresentaram aumento do tempo de desintegração com relação ao tempo dos mesmos analisados separadamente.

A temperatura é um parâmetro crítico do processo que pode influenciar nos atributos de qualidade dos FODs. No processo de desidratação, a temperatura foi reajustada para 60 °C, para avaliar a influência no tempo de desintegração. Foi observado uma diminuição do tempo de secagem, que passou de 24hs para 12hs. No entanto, não foi observado diminuição significativa nos tempos de desintegração. O tempo de desintegração de F4 se manteve em 45 s, enquanto o tempo de F7 caiu de 69 para 60 segundos. Análise semelhante foi desenvolvida por Bülbül *et al.* 2019 em seu trabalho, onde se verificou a influência da temperatura sob filmes de fumarato de quetiapina, sendo os mesmos submetidos a duas temperaturas distintas. Os filmes secos à 55°C apresentaram um tempo de desintegração menor em relação àqueles secos à 65°C, o que pode ser resultante de uma maior perda de água. Ainda segundo eles, filmes produzidos à base de glicerina apresentaram um tempo de solubilização significativamente menor devido a hidrofobicidade de grupos de hidroxila presentes na molécula do plastificante.

Zoé *et al.* (2016) desenvolveu filmes orodispersíveis direcionados à pacientes pediátricos. O método de produção foi por *solvente casting* utilizando quatro polímeros, entre eles HPMC E15, HEC, polivinilpirrolidona (PVP) e pululano. Os filmes com HPMC apresentaram tempos de desintegração nos tempos 0, 1, 3 e 6 semanas respectivamente de 45, 40, 40 e 40 s.

Três formulações versáteis de filmes orodispersíveis produzidos a partir de derivados de celulose foram desenvolvidos por Reddy e Karpagam (2017) para incorporação de donepezila. Foi desenvolvida caracterização completa por técnicas espectrais, morfologia por técnicas microscópicas e perfil de liberação *in vitro*. As formulações F1, F2 e F3 apresentaram tempo de desintegração na ordem que se segue de  $50 \pm 0.05$  s,  $45 \pm 0.5$  s e  $35 \pm 0.49$  s.

Através da análise dos resultados de desintegração e análise macroscópica foi possível definir a formulação F9 como a formulação mais adequada para a incorporação do tramadol. Além disso, F9 está em acordo com o que preconiza a literatura, onde se define a composição de um FOD como sendo IFA de 1 a 25%, polímero hidrofílico de 40 a 50% e plastificante de 0 a 20% (ARORA, CHAKRABORTY, 2017).

A formulação F9, após a incorporação de 50 mg de tramadol, apresentou solução filmogênica com aspecto límpido e homogêneo, com um leve aumento da viscosidade, no entanto, sem comprometimento da espalhabilidade. Foram obtidos filmes transparentes, que apresentaram características de flexibilidade, destacamento e uniformidade adequadas. Com tempo de desintegração de  $41,6 \pm 0,55$  s.

### 5.2.3 Valor de pH

O potencial hidrogeniônico do filme orodispersível foi avaliado para determinar uma possível irritação da mucosa oral. Os valores de pH estão apresentados na Tabela 8. Foi observado que os FOD não causam irritação da mucosa oral, uma vez que os filmes apresentaram valores de pH entre 5,8 - 7,4 que é o pH da saliva (PECHOVÁ *et al.* 2018).

Tabela 8. pH de FOD de tramadol

<b>Formulação (F9)</b>	<b>pH *</b>
1	6.73
2	6.71
3	6.73
Média	6,72
Desvio padrão	0,011
CV%	0,17

\*Valores médios de n=3

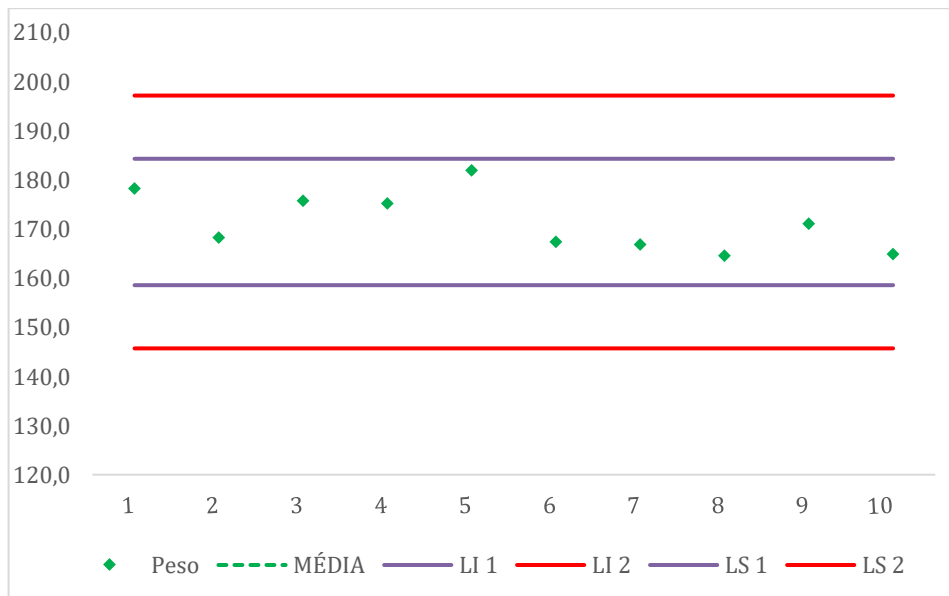
Fonte: Dados da pesquisa

Ainda segundo Pechová *et al.* 2018, valores de pH que se diferem significativamente da faixa citada anteriormente podem causar sérios danos à mucosa oral, bem como causar danos à tecidos moles e duros, como esmalte e dentina. Em seu trabalho, os valores de pH dos FOD's de cloridrato de benzidamina variou de  $5,1 \pm 0,1$  a  $5,6 \pm 0,1$ . O pH ligeiramente ácido dos filmes pode ser regulado após sua administração a partir de sistemas tampões, como bicarbonato, fosfato e proteína, protegendo assim a mucosa e os tecidos.

#### 5.2.4 Peso médio do filme orodispersível

Foi realizada análise de peso médio de 10 filmes e os valores estão representados na Figura 6. O peso médio (PM) foi de  $169,6 \pm 0,5871$  mg. O limite superior de controle (LSC) e limite inferior de controle (LIC) foram de 182,32 e 156,88mg, respectivamente. Formulações que apresentam peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg devem respeitar o limite de variação de 7,5% (BRASIL, 2019). Os filmes apresentaram uniformidade de peso satisfatória considerando a variação especificada já que nenhuma das amostras se apresentou fora do intervalo compreendido entre LSC e LIC.

Figura 6. Peso Médio dos FOD's de tramadol



Fonte: Dados da pesquisa

Em seu trabalho, Khadra et al. (2019) realizou a caracterização e otimização de formulação de filme orodispersível de diclofenaco de sódio. O peso médio realizado com 20



filmes foi de  $110,91 \pm 1,39$  mg, estando em conformidade com os requisitos farmacopeicos já que nenhuma unidade excedeu a variação em mais de 10%.

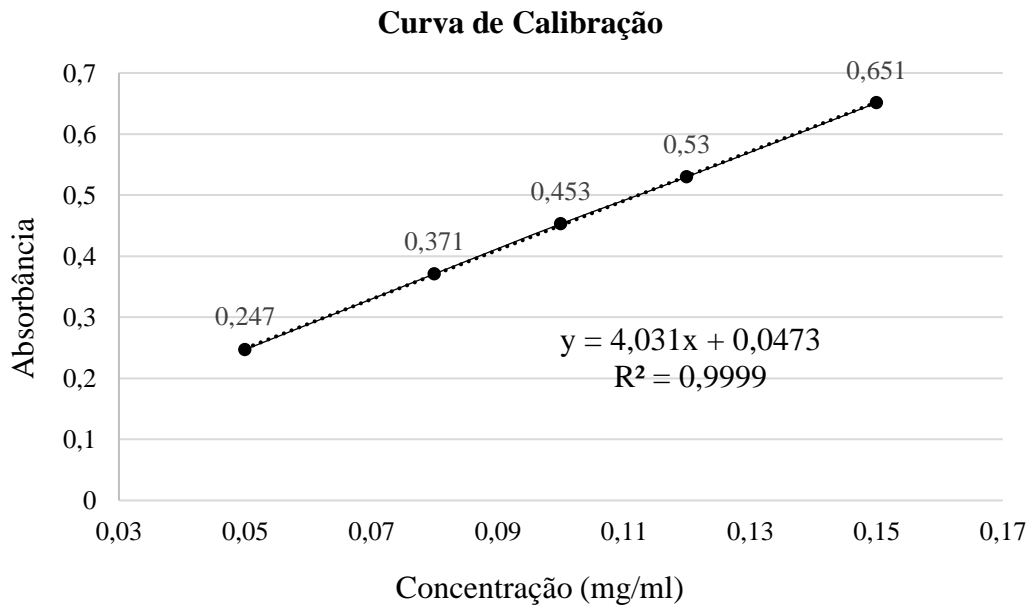
Shahzad *et al.* (2019) produziram filmes orodispersíveis de escitalopram a partir de uma combinação de polímero narutal (goma de quiabo), semissintéticos (HPMC), pululano e goma de moringa por *solvente casting*. O peso médio para cada formulação foi de:  $65,01 \pm 0,20$  mg (F1),  $61,31 \pm 0,15$  mg (F2),  $68,10 \pm 0,43$  mg (F3) e  $73,09 \pm 0,73$  mg (F4), sendo a F2 a de melhor variação de peso.

#### 5.2.5 Uniformidade de dose unitária

Para a quantificação do cloridrato de tramadol nos FOD foi construída uma curva de calibração, através das leituras de 5 concentrações diferentes: 0,05, 0,08, 0,1, 0,12, 0,15 mg/mL de cloridrato de tramadol. A representação gráfica da curva de calibração concentração versus absorvância, esta apresentada na Figura 7. O valor do coeficiente de determinação  $R^2 = 0,9999$  indica uma correlação linear entre o aumento da concentração do analito e a resposta do instrumento.

A seletividade do método foi avaliada através da diluição de um filme branco (sem o tramadol), preparado com as mesmas diluições da amostra. A leitura analítica foi realizada em um comprimento de onda de 270 nm, medindo uma absorvância de 0,008, indicando assim, que os excipientes não interferem na leitura do analito. A mesma diluição foi realizada para a análise do padrão, sendo encontrado o valor de absorvância de 0,453. A seletividade é a habilidade de assegurar a presença do analito de interesse na presença de outros componentes como impurezas, matrizes e produtos de degradação presentes na amostra (FAVACHO, 2018).

Figura 7. Curva de calibração do tramadol



O ensaio de uniformidade de dose unitária foi realizado através da Uniformidade de Conteúdo. Os valores de teor (%) obtidos estão representados na Tabela 9. O desvio padrão calculado foi de 4,7. O valor encontrado para o VA foi de 14,46, atendendo ao limite de aceitação  $L1 = 15$  (BRASIL, 2019). Os resultados evidenciam a uniformidade de conteúdo dos filmes desenvolvidos.

Tabela 9. Uniformidade de dose unitária

<b>Filme</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Absorbância</b>	<b>% Uniformidade de conteúdo</b>
1	171,1	0,416	91,83
2	164,9	0,355	78,36
3	178,2	0,432	95,36
4	168,2	0,408	90,06
5	165,7	0,404	89,18
6	167,2	0,413	91,16
7	181,9	0,429	94,70
8	167,4	0,400	88,30
9	166,8	0,408	90,06
10	164,6	0,418	92,27
Desvio Padrão	5,87		4,01
CV%	3,45		5,22

---

VA	14,7
----	------

---

Fonte: Dados da pesquisa

## CONCLUSÃO

Os filmes orodispersíveis de HPMC desenvolvidos pelo método de *solvente casting* apresentaram características macroscópicas ideais, como boa flexibilidade, destacamento adequado, uniformes e transparentes, comprovando o que relata a literatura, que afirma ser um polímero de grande empregabilidade no desenvolvimento de sistemas de entrega oral de fármacos e com grande capacidade formadora de filme. A glicerina utilizada como plastificante, apresentou propriedades superiores nas características dos FOD's, uma vez que o uso de PEG deixou as formulações com maior plasticidade, menos uniforme e esbranquiçadas.

O tempo de desintegração dos filmes base de HPMC apresentaram uma faixa de desintegração entre 36 s e 120 s. Os filmes com PEG apresentaram menor tempo de desintegração 36 s, no entanto, não foram uniformes. Os filmes de HPMC incorporados com tramadol apresentaram tempo de desintegração de  $41,6 \pm 0,55$  s.

Os filmes não apresentaram peso médio fora do intervalo especificado na literatura. O peso é um fator determinante na concentração do ativo em cada amostra, para que a mesma esteja próxima da concentração declarada e para que não acarrete imprecisão de dose.

O teste de uniformidade de conteúdo mostrou que a quantidade do componente ativo em unidades individuais dos filmes foi uniforme, já que o VA está dentro dos limites preconizados. Lotes que não apresentam uniformidade de conteúdo podem causar riscos à saúde dos pacientes por administração de uma subdose ou dose elevada.

O pH se manteve dentro da faixa adequada para a mucosa oral. O pH é um parâmetro de controle importante, pois valores de pH inferiores 5,8 ou superiores a 7,4 pode causar danos à mucosa e aos tecidos.

Com base nos dados expostos, fica evidenciado que os novos sistemas de entrega de fármacos podem ser usados como carreadores de tramadol, pois foi possível incorporar o IFA em FOD sem alterar suas propriedades macroscópicas e físico-químicas. Pacientes com restrições e que apresentam resistência à adesão a farmacoterapêutica de fórmulas farmacêuticas orais convencionais, como pediátricos, geriátricos e pacientes disfágicos, poderão ser beneficiados no tratamento da dor com FOD's de tramadol de forma mais cômoda e com uma maior eficácia terapêutica, visto que a absorção e a biodisponibilidade do ativo serão favorecidas. Para isso, é imprescindível a realização de testes e ensaios adicionais, bem como estudos clínicos e pré-clínicos para avaliar a eficácia, segurança e qualidade desses sistemas.

## REFERÊNCIAS

- AHMED, A. I; et al. **Retrospective review of tramadol abuse.** p. 471-483, 2018. DOI: 10.26873/SVR-677-2018. Disponível em: < [https://www.researchgate.net/profile/Haytham-Ali-6/publication/328957778\\_Retrospective\\_review\\_of\\_tramadol\\_abuse/links/5da48e21a6fdcc8fc3526d4d/Retrospective-review-of-tramadol-abuse.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Haytham-Ali-6/publication/328957778_Retrospective_review_of_tramadol_abuse/links/5da48e21a6fdcc8fc3526d4d/Retrospective-review-of-tramadol-abuse.pdf) >. Acesso em: 13 de abr. 2021.
- ARORA, L; CHAKRABORTY, T. **A review on new generation orodispersible films and its novel approaches.** *Indo American Journal of Pharmaceutical Research.* Índia, v. 7, p. 7451-7470, ISSN nº 2231-6876, 2017. Disponível em: <<https://core.ac.uk/reader/144861990>>. Acesso em: 13 mar. 2021.
- BEG, S; RAHMAN, M; KOHLI, K. **Quality-by-design approach as a systematic tool for the development of nanopharmaceutical products.** *Drug Discovery Today.* v. 24, n. 3, p. 717-725, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.12.002> Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644618303611> >. Acesso em: 20 nov. 2021
- BISHARAT, L; et al. The influence of ethanol on superdisintegrants and on tablets disintegration. *European Journal of Pharmaceutics Sciences.* v. 129, p. 140-147, 2019. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.01.004. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630089/> > Acesso em: 15 de nov. 2021.
- BRASIL, MS. **Farmacopeia Brasileira.** Volume I. 6º Edição. Brasília: ANVISA; 2019.
- BRAVO, L; MICO, J. A; BERROCOSO, E. **Discovery and development of tramadol for the treatment of pain.** *Expert Opinion on Drug Discovery.* v. 12, n. 12, p. 1281-1291, 2017. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17460441.2017.1377697> >. Acesso em: 15 març. 2021.
- BÜLBÜL, E. O; et al. **Product transfer from lab-scale to pilot-scale of quetiapine fumarate orodispersible films using quality by design approach.** *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* v. 54, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101358>. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224719312535> > Acesso em: 26 de out. 2021.
- CARDOSO, C. O. **Avaliação da penetração da oxaliplatina na mucosa oral a partir nanopartículas de quitosana,** 2017. Trabalho de conclusão de curso, (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.
- DEZANI, T. M. **Avaliação dos mecanismos envolvidos na permeabilidade de fármacos antirretrovirais por meio do modelo de perfusão *in situ* em ratos,** 2017. Tese (Doutorado em Fármaco e medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
- FACCO, G. **Desenvolvimento e caracterização de comprimidos orodispersíveis liofilizados contendo omeprazol péletes,** 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, *Campus* de Cascavel, Paraná, 2020.
- FAVACHO, H. A. S. **Desenvolvimento de comprimidos com propriedades mucoadesivas contendo anestésicos para aplicação bucal,** 2018. Tese (Doutorado em Ciências

Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

FERNANDES, F. P. **Desenvolvimento e caracterização de filmes e comprimidos bucais a base de pectina e goma gelana para liberação tópica de triancinolona**, 2017. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

FOO, W. C; et al. **A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film**. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 529, ed. 1-2, p. 154-174, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.047>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851731830067X>> Acesso em: 21 de mar. 2021.

GERMINI, G; PELTONEN, L. **3D Printing of Drug Nanocrystals for Film Formulations**. *Molecules*. v. 26, n. 3942, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26133941>. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/13/3941>> Acesso em: 25 de nov. 2021.

GUO, X; et. al. **Comparative assessment of in vitro/in vivo performances of orodispersible electrospun and casting films containing rizatriptan benzoate**. *European Journal of Phramaceutics and Biopharmaceutis*. n. 154, p. 283-289, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.06.023>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641120301946>>. Acesso em: 19 de abr. 2021.

GUPTA, M. S; KUMAR, T. P; GOWDA, D. V. **Orodispersible Thin Films A New Patient Centered Innovation**. *Journal of Drug Delivery Science and Technolog*. vol. 59, Índia, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101843>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224720311321>> Acesso em: 07 de mar. 2021.

HANIF, M; ZAMAN, M; CHAURASIYA, V. **Polymers used in buccal film a review**. *Design monomers and Polymers*. v. 18, n. 2, p. 105-111, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1080/15685551.2014.971389>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/15685551.2014.971389>>. Acesso em: 21 de mar. 2021.

KHADRA, I; et al. **Characterisation and optimisation of diclofenac sodium orodispersible thin film formulation**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 561, p. 43-46, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.064>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851731930105X>>. Acesso em: 05 de out. 2021.

KRAMPE, R; et. al. **Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes**. *Expert Opinion on Drug Delivery*. ISSN: 1742-5247 (Print), 2015. DOI: 10.1517/17425247.2016.1118048. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Maren-Preis/publication/283729052\\_Oromucosal\\_film\\_preparations\\_Points\\_to\\_consider\\_for\\_patient\\_centricity\\_and\\_manufacturing\\_processes/links/566fd2e908ae4d9a42587369/Oromucosal-film-preparations-Points-to-consider-for-patient-centricity-and-manufacturing-processes.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Maren-Preis/publication/283729052_Oromucosal_film_preparations_Points_to_consider_for_patient_centricity_and_manufacturing_processes/links/566fd2e908ae4d9a42587369/Oromucosal-film-preparations-Points-to-consider-for-patient-centricity-and-manufacturing-processes.pdf)>. Acesso em: 15 de mar. 2021.

LI, X. Q; et al. **Mucoadhesive buccal fims of tramadol for effective pain management**. *Revista brasileira de Anestesiologia*, v. 67, n. 3, 2016. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.08.016>. Disponível em: <  
[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942017000300231&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942017000300231&script=sci_arttext&tlng=pt)>. Acesso em: 14 de abr. 2021.

MARIANO, R. S. **Determinação de cafeína em bebidas estimulantes por cromatografia líquida e espectrometria UV-vis**, 2018. Trabalho de conclusão de curso (Curso de Licenciatura em Química) - Universidade Tecnológica do Paraná, Paraná, 2018.

MAŠKOVÁ, E; et al. **Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery** *Journal of Controlled Release*, v.324, p. 695-727, 2020. DOI: 10.1016 / j. jconrel.2020.05.045. Disponível em: <  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479845/>>. Acesso em: 04 de nov. 2021.

MELO, A. P; et al. **Retirada de opióides: uma revisao bibliográfica.** *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 9, p. 67098-67112, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n9-227. Disponível em: <  
<http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/7632>>. Acesso em: 12 de abr. 2021.

MORI, N. C; et al. **Avaliação da qualidade de cápsulas de omeprazol produzidas em farmácias magistrais.** Universidade Federal de Santa Maria. v.42, n. 1, p. 165-177, Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em:  
 <<https://periodicos.ufsm.br/index.php/revistasaude/article/viewFile/19020/pdf>>. Acesso em: 15 de abr. 2021.

MUSAZZI, U. M; et al. **Trends in the production methods of orodispersible films** *International Journal of Pharmaceutics*, 2019. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118963>. Disponível em:  
 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517319310087>>. Acesso em: 07 de mar. 2021.

NEVES, A. M. G. V. **Characterization of Olanzapine and Polymer Orodispersible films**, 2017. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, 2017.

PAMLÉNYI, K; et. al. **Formulation and Optimization of Sodium Alginate Polymer Film as a Buccal Mucoadhesive Drug Delivery System Containing Cetirizine Dihydrochloride.** *Pharmaceutics*. v.13, n. 619, 2021. DOI: 10.3390 /  
 pharmaceutics13050619. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925927/>> .  
 Acesso em: 12 de nov. 2021.

PANRAKSA, P; et al. **Hydroxypropyl Methylcellulose E15 A Hydrophilic Polymer for Fabrication of Orodispersible Film Using Syringe Extrusion 3D Printer**, 2020. *Polymers*. DOI: doi:10.3390/polym12112666. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/11/2666>>. Acesso em: 22 de mar. 2021.

PECHOVÁ, V; et. al. **Development of Orodispersible Films Containing Benzydamine Hydrochloride Using a Modified Solvent Casting Method.** *American Association of Pharmaceutical Scientists*. v.19, n. 6, p. 2509-2518, 2018. DOI: 10.1208/s12249-018-1088-y Disponível em:< <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-018-1088-y>>. Acesso em: 22 de mar. 2021.

PEREIRA, J. F; MARIM, B. M; MALI, S. **Desenvolvimento de filmes orodispersíveis biopoliméricos à base de amido, goma xantana e gelatina.** Iniciação Científica CESUMAR. v. 21, n. 1, p. 61-70, Paraná, 2019. DOI: 10.17765/1518-1243.2019v21n1p61-70. Disponível em: <

<https://pdfs.semanticscholar.org/bdfb/5ae41478783682511a9231a3897790626946.pdf>>. Acesso em: 22 de mar. 2021.

PIRES, M. G. T; et.al. **Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêutica contendo Carvedilol.** *Conexão Ciência*. v. 12, n. 1, p.16-27, Minas Gerais, 2017. DOI: <https://doi.org/10.24862/ccco.v12i1.511>. Disponível em: < <https://periodicos.uniformg.edu.br:21011/ojs/index.php/conexaociencia/article/view/511>>. Acesso em:11 de abr. 2021.

PIMPARADE, M. B; et. al. **Development and Evaluation of an Oral Fast Disintegrating Anti-Allergic Film Using Hot-melt Extrusion Technology.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. p.81-90, 2017. DOI: 10.1016 / j. ejpb.2017.06.004 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581999/>>. Acesso em:19 de abr. 2021.

REDDY, K. A; KARPAGAM, S. **Cellulose orodispersible films of Donepezil film characterization and drug release.** *Pharmaceutics Chemistry Journal*. v. 51, n. 8, p.707-715, 2017. DOI: 10.1007/s11094-017-1679-z. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11094-017-1679-z> >. Acesso em:30 de abr. 2021.

RESTA, V. G; MALI, S. **Efeito de sacarose e glicerol como plastificantes em filmes Orodispersíveis de amido e gelatina.** *Iniciação Científica CESUMAR*. v. 21, n. 1, p. 15-25, Paraná, 2019. DOI: <https://doi.org/10.17765/1518-1243.2019v21n1p15-25>. Disponível em: < <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/icesumar/article/view/7369> >. Acesso em: 22 de mar. 2021.

SANTANA, J. T; et al. **Desenvolvimento de filme orodispersível à base de Curcuma longa L. para o tratamento alternativo de estomatites (afta's).** *Brazilian Journal of Development*. v. 6, n. 11, p. 90657-90672, Curitiba - Paraná, 2020. DOI:10.34117/bjdv6n11-467. Disponível em: < <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/20272>. Acesso em: 05 de mar. 2021.

SERRANO, D. R; et al. **Designing Fast-Dissolving Orodispersible Films of Amphotericin B for Oropharyngeal Candidiasis.** *Pharmaceutics*. v. 11, n. 369, 2019. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080369. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/8/369>>. Acesso em: 05 de mar. 2021.

SHAHZAD, Y; et. al. **Natural and semisynthetic polymers blended orodispersible films of citalopram.** *Natural product Research*. p. 10-25, 2019. DOI: 10.1080/14786419.2018.1552698. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786419.2018.1552698>>. Acesso em: 21 de mar. 2021.

SHIN, H. W; et. al. **Effect of tramadol as an adjuvant to local anesthetics for brachial plexus block: A systematic review and meta-analysis.** *Journal Plus One*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184649>. Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184649>>. Acesso em: 13 de abr. 2021.

SJÖHOLM, E; SANDLER, N. **Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.564, p. 117-123, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.018>. Disponível em: < [https://research.abo.fi/ws/portalfiles/portal/25046445/190226\\_Additive+Manufacturing+of+Personalized+Orodispersible+Warfarin+Films.pdf](https://research.abo.fi/ws/portalfiles/portal/25046445/190226_Additive+Manufacturing+of+Personalized+Orodispersible+Warfarin+Films.pdf)>. Acesso em: 12 de abr. 2021.



SPEER, I; et al. **Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenac-loaded micropellets.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 554, p. 149-160, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.013>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517318308317>>. Acesso em: 12 de abr. 2021.

SURYAWANSHI D; et al. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 324, p. 695-727, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102559>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479845/>>. Acesso em: 25 de nov. 2021.

TEDESCO, M. P. **Filmes de desintegração oral produzidos por tape casting-perspectiva para veiculação de compostos ativos extraídos do resíduo industrial de acerola**, 2018. Tese (Doutorado em Ciências da Engenharia de Alimentos) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, São Paulo, 2018.

TESCAROLLO, I. L; et al. **Caracterização de filmes orodispersíveis formulados com flavorizantes naturais.** *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ed. 10, v. 06, p. 05-17, 2019. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/0b65/34b76b4b770b04a70104c0f305c2c6713ab7.pdf>>. Acesso em: 05 de mar. 2021.

VISHVAKARMA, P. **Design and development of montelukast sodium fast dissolving films for better therapeutic efficacy.** *Jornal da Sociedade Chilena de Química*. vol. 63, n. 2, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-97072018000203988>. Disponível em: <[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-97072018000203988&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-97072018000203988&script=sci_arttext)>. Acesso em: 05 de mar. 2021.

ZOÉ, S. L; et al. **Formulation of orodispersible films for paediatric therapy investigation of feasibility and stability for tetrabenazine as drug model.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2016. DOI: 10.1111/jphp.12627. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jphp.12627>>. Acesso em: 02 de mai. 2021.