



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

Departamento de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



NAYLA FRANCINE GARCIA PASTÓRIO

**DESENVOLVIMENTO DE FILME MUCOADESIVO DE ADMINISTRAÇÃO
BUCAL PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE HIDROCLORIDRATO DE
TRAMADOL**

MARINGÁ

2021

PCF UEM	Nayla Francine Garcia Pastório	2021
------------	--------------------------------	------

NAYLA FRANCINE GARCIA PASTÓRIO

**Desenvolvimento de filme mucoadesivo de administração bucal para
liberação modificada de hidrocloreto de tramadol**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos), da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi

MARINGÁ

2021

NAYLA FRANCINE GARCIA PASTÓRIO

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

P293d

Pastório, Nayla Francine Garcia

Desenvolvimento de filme mucoadesivo de administração bucal para liberação modificada de hidrocloreto de tramadol / Nayla Francine Garcia Pastório. -- Maringá, PR, 2021.

0 f.: il. color., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2021.

1. Filme mucoadesivo. 2. Filmes farmacêuticos. 3. Liberação modificada. 4. Hidrocloreto de tramadol. 5. PVA, PVP e etilcelulose. I. Bruschi, Marcos Luciano, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título.

CDD 23.ed. 615.8

NAYLA FRANCINE GARCIA PASTÓRIO

**Desenvolvimento de filme mucoadesivo de administração bucal para
liberação modificada de hidrocloridrato de tramadol**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos), da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 28 de janeiro de 2021.

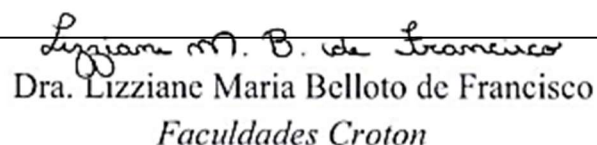
BANCA EXAMINADORA



Dr. Marcos Luciano Bruschi
Universidade Estadual de Maringá



Dr. Liberato Brum Junior
Prati Donaduzzi



Dra. Lizziane Maria Belloto de Francisco
Faculdades Croton

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (LabsLiF), Departamento de Farmácia e Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil. Além disso, parte desse trabalho foi realizado no Laboratório da Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi.

Ao meu esposo e amigo Fernando, que sempre me apoiou e incentivou e aos meus pais José e Ivaldete, que sempre me guiaram pelos caminhos retos, me ajudaram e ensinaram que sem esforços não há conquistas e nem vitórias.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar e proporcionar esta oportunidade.

Ao meu esposo e amigo Fernando, que sempre esteve ao meu lado me apoiando e incentivando.

Aos meus pais José e Ivaldete, que sempre me apoiaram, me guiaram e me auxiliaram a buscar novas oportunidades de conhecimento.

A todos os meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado me incentivando.

As colegas do LabsLiF, Rafaela e Camila que me acolheram, ensinaram e sempre estiveram à disposição para ajudar no que fosse possível.

A secretária Helena que sempre esteve à disposição para auxiliar e direcionar.

Ao meu orientador Prof. Marcos Luciano Bruschi, por todo o apoio, paciência, ensinamentos e por conceder a oportunidade de aprender sempre mais.

Ao Departamento de Farmácia, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e à Universidade Estadual de Maringá, pelo suporte e oportunidade.

Ao CNPq e à CAPES pelo suporte financeiro.

A Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi, pelo incentivo a buscar o conhecimento e pelo suporte oferecido quanto a estrutura, materiais e tempo de trabalho.

“Seja qual for o vosso trabalho,
fazei-o de boa vontade, como para o Senhor,
e não para os homens, cientes de que recebereis
do Senhor a herança como recompensa. O senhor é Cristo”.
(Col. 3, 23-24)

BIOGRAFIA

Farmacêutica formada pela Universidade Estadual de Maringá, especializada em Gestão e Tecnologia Industrial Farmacêutica – Engenharia Farmacêutica pelo Instituto Racine em São Paulo, SP. Atualmente é mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá, com ênfase em Tecnologia Farmacêutica e Biotecnologia no Laboratório de Sistemas de liberação modificada de fármacos (LabsLiF), sendo orientada pelo Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi e, gestora de projetos no PD&I na Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi em Toledo, PR, atuando sobre o gerenciamento de projetos para desenvolvimento de novos produtos e projetos de pós-registro para medicamentos e suplementos alimentares.

RESUMO

PASTORIO, N. F. G. 2020. Desenvolvimento de filme mucoadesivo de administração bucal para liberação modificada de hidrocloreto de tramadol. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá, 108f.

Hidrocloreto de tramadol (TrHC) é um análogo sintético da codeína e possui ação no sistema nervoso central como agonista opióide e inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina. Este insumo farmacêutico ativo tem sido utilizado, na maioria das vezes, para o controle de dores moderadas a intensas. Existem diversas apresentações contendo o TrHC no mercado mundial, tais como comprimidos, cápsulas (liberação convencional e modificada) e dispersões para administração parenteral. A forma farmacêutica filme bucal é uma das alternativas de administração oral de fármacos, que busca a melhor aceitação do tratamento pelo paciente e também melhorias na segurança e eficácia dos medicamentos. Além disso, pode possibilitar o controle da liberação de fármacos, visando prolongar ou tornar mais rápida sua ação, mantendo o efeito terapêutico pelo tempo adequado, podendo resultar na diminuição do número de doses administradas durante o tratamento. Os filmes bucais podem apresentar uma maior adesão do paciente à terapia, quando comparados às formas farmacêuticas de administração através da via oral, tais como os comprimidos, cápsulas e xaropes. Isso é devido, principalmente, a flexibilidade de dose e conforto durante sua administração. Este controle, por sua vez, pode ser promovido pela utilização de determinados polímeros, podendo a sua mistura resultar em blendas poliméricas, permitindo modificar e/ou controlar a liberação de fármacos. A etilcelulose (EC), o poli (vinilpirrolidona) (PVP) e o poli (vinil álcool) (PVA) são polímeros que apresentam as propriedades desejáveis e importantes para a formação de um filme mucoadesivo. Assim, o objetivo desse trabalho foi desenvolver uma formulação na forma de filme de administração bucal para a liberação modificada de TrHC. Os filmes foram preparados pelo método de *solvent casting*. As concentrações dos polímeros foram definidas por testes preliminares e, posteriormente, por um desenho fatorial de 2^3 com repetição no ponto central. Os filmes foram submetidos à avaliação macroscópica, determinação de massa e espessura, análises térmicas de DSC e TGA, avaliação mecânica, índice de intumescimento, avaliação *in vitro*

mucoadesiva, determinação da transmissão de vapor de água, determinação de teor e avaliação *in vitro* do perfil de liberação. Os filmes apresentaram flexibilidade, integridade, pouca homogeneidade, leve opacidade, presença de bolhas e pouco adesividade ao tato. Todos os filmes apresentaram valores de densidade próximos. Na análise de DSC, os filmes não apresentaram picos endotérmicos significativos. Na análise de TGA observou-se semelhança no comportamento dos filmes, onde os filmes tiveram pouca perda de massa. Na avaliação mecânica, os filmes demonstraram resistência a dobra e razoável rigidez. Os filmes apresentaram resultados de intumescimento somente até 60 segs. A mucoadesão mostrou que os filmes são adesivos, característica desejável para esse tipo de formulação. Houve variações da permeabilidade do vapor de água nos filmes, devido as diferentes concentrações dos polímeros. Na determinação do teor, os filmes apresentaram uma recuperação na faixa de 118%. Os resultados foram satisfatórios para a modificação da liberação do fármaco, porém em vez de prolongada, a liberação aconteceu de forma mais rápida, quando comparada a liberação do TrHC isolado. Essa modificação possibilitou que a plataforma polimérica proposta neste projeto, possa ser utilizada para promover uma ação mais rápida do fármaco TrHC e, conseqüentemente, o alívio mais rápido da dor, sendo os filmes F5, F9 e F10 os mais promissores.

Palavras-chave: hidrocloridrato de tramadol, liberação modificada, filmes farmacêuticos, PVA, PVP, etilcelulose, mucoadesão e liberação bucal.

ABSTRACT

PASTORIO, N. F. G. 2020. Development of oral mucoadhesive film for modified release of tramadol hydrochloride. Master's qualification, Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, State University of Maringá, 108s.

Tramadol hydrochloride (TrHC) is a synthetic analogue of codeine and shows activity on the central nervous system as an opioid agonist and inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake. TrHC has been used to control moderate to severe pain. There are several presentations containing TrHC on the pharmaceutical global market, such as tablets, capsules (normal and modified release) and parenteral preparations. The dosage form called pharmaceutical film is one of the alternatives for oral administration of drugs, which seeks better acceptance of treatment by the patient and also improvements in the safety and efficacy of medicines. In addition, it enables to control the drug release, aiming to prolong its action, maintaining the therapeutic effect for a longer time, resulting in a decrease in the number of doses administered during the treatment. The oral films can present a greater patient's adherence to the therapy, when compared to the pharmaceutical dosage forms of administration through the oral route, such as tablets, capsules and syrups. This is mainly due to dose flexibility and comfort during the administration. This control can be promoted by the use of certain polymers, and their mixture may result in polymeric blends, allowing to modify/extend the release of drugs. Ethylcellulose (EC), poly(vinylpyrrolidone) (PVP) and poly(vinyl alcohol) (PVA) are polymers that have the desirable and important properties for the formation of a good mucoadhesive film. In this sense, the aim of this study was to develop an oral administration film for the modified release of TrHC. The films were prepared using the solvent casting method. The concentrations of the polymers were defined by preliminary tests and, later, by a 2^3 factorial design with repetition at the center point. The films were subjected to macroscopic evaluation, determination of mass and thickness, thermal analysis of DSC and TGA, mechanical evaluation, swelling index, mucoadhesive in vitro evaluation, determination of water vapor transmission, determination of drug content and in vitro profile evaluation release. The films showed flexibility, integrity, little homogeneity, slight opacity, presence of bubbles and little adhesion to the touch. All films showed close density values. In the DSC analysis, the films did not appear significant endothermic peaks. In the TGA

analysis, similarity was observed in the behavior of the films, where the films had little loss of mass. In the mechanical evaluation, the films proved to be resistant to bending, have rigidity, but not much. The films show swelling results only up to 60 sec. Mucoadhesion showed that films are adhesive, a desirable characteristic for this type of formulation. There were variations in the water vapor permeability in the films, due to the different concentrations of the polymers. In determining the content, the films showed a recovery in the range of 118%. The results were satisfactory for the modification of the drug release, but instead of prolonged, the release happened more quickly, when compared to the release of TrHC alone. This modification made it possible for the polymeric platform proposed in this project to be used to promote a faster action of the drug TrHC and, consequently, faster pain relief, with F5, F9 and F10 being the most promising films.

Keywords: tramadol hydrochloride, modified release, pharmaceutical films, PVA, PVP, ethylcellulose, mucoadhesion and buccal release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparação dos perfis de liberação de um fármaco a partir de um sistema de liberação convencional por dose única (- linha contínua) e várias doses (-- linha tracejada cinza) e de um sistema de liberação prolongada (-- linha tracejada preta) (Adaptado de DASH; CUDWORTH, 1998).....	23
Figura 2. Estruturas químicas das formas racêmicas do isômero trans do hidrocloridrato de tramadol (PEREZ, 2016).....	24
Figura 3. Exemplificação da ação do tramadol na recaptação da serotonina e noradrenalina (Adaptado de SCHUG, 2007).....	25
Figura 4. Representação das etapas do processo de mucoadesão (Adaptado de CARVALHO et al., 2010).....	31
Figura 5. Composição e interpenetração das cadeias de glicoproteínas no interior do muco (PEREIRINHA, FIGUEIRAS, 2016).	32
Figura 6. Representação da teoria da desidratação na mucoadesão (Adaptado de CARVALHO et al., 2010).....	33
Figura 7. Representação da estrutura química de mero, monômero e polímero (Adaptado de SHACKELFORD, 1996).....	35
Figura 8. Representação da estrutura química da Etilcelulose (NOBUSA, 2010).....	37
Figura 9. Representação da estrutura química da Polivinilpirrolidona (BIANCO et al, 2003).	38
Figura 10. Representação da estrutura química do álcool polivinílico (MANSUR, 2005).....	40
Figura 11. Representação de um equipamento de produção contínua de filmes pelo método <i>solvent casting</i> (FERNANDES, 2017).....	43
Figura 12. Desenho esquemático do ensaio de mucoadesão: (A) imagem representativa do aparato; (B) gráfico típico do tempo <i>versus</i> força necessária para remoção do disco de mucina a partir da formulação (BRUSCHI et al., 2006).....	55
Figura 13. Representação do aparato modificado baseado em células Franz.....	61
Figura 14. Aspecto macroscópico dos filmes.	64
Figura 15. TGA (A) e DSC (B) do filme 1.....	66
Figura 16. TGA (A) e DSC (B) do filme 2.....	67
Figura 17. TGA (A) e DSC (B) do filme 3.....	67
Figura 18. TGA (A) e DSC (B) do filme 4.....	68
Figura 19. TGA (A) e DSC (B) do filme 5.....	68
Figura 20. TGA (A) e DSC (B) do filme 6.....	69

Figura 21. TGA (A) e DSC (B) do filme 7.....	69
Figura 22. TGA (A) e DSC (B) do filme 8.....	70
Figura 23. TGA (A) e DSC (B) do filme 9.....	70
Figura 24. TGA (A) e DSC (B) do filme 10.....	71
Figura 25. Superfície de resposta do efeito da concentração dos polímeros no módulo de Young.	72
Figura 26. Superfície de resposta do efeito da concentração de PVA, PVP e EC na tensão máxima (N).	74
Figura 27. Superfície de resposta do efeito da concentração de PVA, PVP e EC na tensão de ruptura (N).	76
Figura 28. Propriedades mecânicas dos filmes, módulo de Young, tensão máxima e fratura.....	78
Figura 29. Diagramas de Pareto para as respostas módulo de Young, tensão máxima e fratura.....	80
Figura 30. Superfície de resposta do efeito da concentração de PVA, PVP e EC tempo na mucoadesão (N).	83
Figura 31. Diagrama de Pareto para a resposta de mucoadesão.	84
Figura 32. Espectro de absorção de UV do TrHC em meio aquoso.....	87
Figura 33. Curva analítica média obtida do TrHC e obtida por espectrofotometria no comprimento de onda (λ) de 271 nm.	88
Figura 34. Perfil de liberação <i>in vitro</i> da solução de TrHC.....	91
Figura 35. Perfil de liberação <i>in vitro</i> do TrHC a partir das formulações dos filmes F3, F5, F7 e F9/10.	92

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparação de crescimento comercial das formas farmacêuticas comercializadas de Tramadol.....	20
Quadro 2 - Principais componentes utilizados na preparação de filmes mucoadesivos orais.....	34
Quadro 3 - Relação entre o volume de solvente utilizado para dissolução da amostra de fármaco e a solubilidade.....	47
Quadro 4 - Planejamento experimental 2^3 , com repetição no ponto central, utilizado no desenvolvimento dos filmes compostos por álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) e etilcelulose (EC).....	51
Quadro 5 – Formulações de filmes que deram sequencia no desenvolvimento do sistema.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados obtidos no controle de qualidade do TrHC.....	63
Tabela 2 - Resultados de espessura, massa e densidade dos filmes.....	65
Tabela 3 - Propriedades mecânicas dos filmes, módulo de Young, tensão máxima, fratura e número de dobras.....	78
Tabela 4 - Índice de intumescimento (Ii) em água das formulações analisado após 60 s.....	81
Tabela 5 - Força mucoadesiva dos filmes.....	82
Tabela 6 - Transmissão de vapor de água (TVA) para amostras de filmes compostos por PVP, PVA e EC.....	86
Tabela 7 - Análise de variância (modelo quadrático) para a quantificação do TrHC por espectrofotometria	89
Tabela 8 - Resultados de precisão pelo método espectrofotométrico.....	89
Tabela 9 - Resultados de exatidão pelo método espectrofotométrico.....	89
Tabela 10 - Resultados de robustez pelo método espectrofotométrico	90
Tabela 11 - Teor de TrHC e recuperação obtidos para os filmes compostos por PVA, PVP e EC.....	90
Tabela 12 - Resultados em percentual de liberação in vitro dos filmes 3, 5, 7 e 9/10	92

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
CV	Desvio Padrão Relativo
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
EC	Etilcelulose (Surelease®)
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
LM	Liberção Modificada
LOD	Limite de Detecção
Log P	Coeficiente de partição
LOQ	Limite de Quantificação
P.A.	Padrão Analítico
PVA	Álcool polivinílico
PVP	Polivinilpirrolidona
TGA	Análises Termogravimétricas
TrHC	Hidrocloridrato de Tramadol
TVA	Transmissão de Vapor de Água
λ	Comprimento de Onda

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 HIDROCLORIDRATO DE TRAMADOL	24
2.1.1 Indicação	24
2.1.2 Farmacodinâmica	25
2.1.3 Farmacocinética.....	26
2.1.4 Características físico-químicas	27
2.1.5 Reações adversas.....	27
2.1.6 Principais formas farmacêuticas.....	28
2.2 FILMES FARMACÊUTICOS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL.....	28
2.2.1 Definição.....	28
2.3 FILMES MUCOADESIVOS DE ADMINISTRAÇÃO BUCAL	29
2.3.1 Mecanismo de ação	31
2.3.2 Materiais utilizados na obtenção de filmes mucoadesivos.....	33
2.3.3 Técnicas de obtenção do filme mucoadesivo	42
3. OBJETIVO	45
3.1 OBJETIVO GERAL	45
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
4. MATERIAL E MÉTODOS	46
4.1 EQUIPAMENTOS	46
4.2 MATÉRIAS-PRIMAS	46
4.3 CARACTERIZAÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO	47
4.3.1 Determinação da solubilidade	47
4.3.2 Avaliação da aparência da solução do fármaco	48
4.3.3 Análise granulométrica	49
4.3.4 Determinação do ponto de fusão do TrHC	49
4.3.5 Análise do fármaco por espectroscopia de infravermelho (IV)	49
4.3.6 Determinação do teor	49
4.4 PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES OBTIDAS PELO DESENHO FATORIAL	50

4.5 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA	52
4.6 DETERMINAÇÃO DE ESPESSURA E MASSA.....	52
4.7 ANÁLISES TÉRMICAS	53
4.7.1 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	53
4.7.2 Termogravimetria (TGA)	53
4.8 AVALIAÇÃO MECÂNICA.....	53
4.8.1 Determinação da resistência a dobra	53
4.8.2 Determinação da tensão e alongação	53
4.9 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO	54
4.10 AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DAS PROPRIEDADES MUCOADESIVAS	55
4.11 DETERMINAÇÃO DA TRANSMISSÃO DE VAPOR DE ÁGUA.....	56
4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS FORMULAÇÕES	56
4.13 VALIDAÇÃO ANALÍTICA DE TEOR DE TRHC POR ESPECTROFOTOMETRIA-UV/VIS	57
4.13.1 Preparo das amostras	57
4.13.2 Especificidade	58
4.13.3 Linearidade	58
4.13.4 Limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ)	58
4.13.5 Intervalo	59
4.13.6 Exatidão	59
4.13.7 Precisão	59
4.13.8 Robustez	59
4.14 TEOR DE TRHC NAS FORMULAÇÕES	59
4.15 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> DO TRHC A PARTIR DAS FORMULAÇÕES	60
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
5.1 CARACTERIZAÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO	62
5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES DO DESENHO FATORIAL.....	63
5.3 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA	63
5.4 DETERMINAÇÃO DE ESPESSURA E MASSA.....	64
5.5 ANÁLISES TÉRMICAS	65

5.5.1 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	65
5.5.2 Termogravimetria (TGA)	66
5.6 AVALIAÇÃO MECÂNICA	71
5.6.1 Determinação da resistência à dobra dos filmes	71
5.6.2 Determinação da tensão e alongação	71
5.7 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO	81
5.8 AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DAS PROPRIEDADES MUCOADESIVAS	81
5.9 DEFINIÇÃO DOS MELHORES FILMES	85
5.10 DETERMINAÇÃO DA TRANSMISSÃO DE VAPOR DE ÁGUA.....	85
5.11 VALIDAÇÃO ANALÍTICA DO TEOR DE TRHC POR ESPECTROFOTOMETRIA-UV/VIS	87
5.12 TEOR DE TRHC	90
5.13 PERFIL DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> DO TRHC	91
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
REFERÊNCIAS	95

1. INTRODUÇÃO

Hidrocloridrato de Tramadol (TrHC) é um análogo sintético da codeína que possui ação no sistema nervoso central como agonista opióide e inibidor da recapitação de serotonina e norepinefrina. TrHC é utilizado, na maioria das vezes, para o controle de dores moderadas a intensas. Trata-se de um insumo farmacêutico ativo (IFA) de rápida absorção pelas membranas biológicas e apresenta tempo de meia vida de aproximadamente três horas, sendo necessário muitas vezes maior número de doses para promover o efeito terapêutico proposto (ALMEIDA, 2009; ZAMPOLI et al., 2017).

Este fármaco é comercializado nas formas farmacêuticas convencionais, como comprimidos, cápsulas e dispersões injetáveis. Entretanto, existem alguns efeitos adversos relatados por pacientes que fazem uso deste medicamento, quando administrados pela via oral, tais como constipação, alterações de apetite, náuseas e dores estomacais (ALMEIDA, 2009; ZAMPOLI et al., 2017). Assim, uma forma farmacêutica de administração bucal, pode reduzir o contato direto com a mucosa estomacal diminuindo esses problemas.

De acordo com o IQVIA (Programa de análise de mercado), dados de dezembro de 2020 (IQVIA, 2020), o produto Tramadol 100 mg, em suas diversas formas farmacêuticas, vem apresentando crescimento considerável no mercado. Quando comparadas a diversas formas farmacêuticas de tramadol no mercado, a formulação de liberação modificada apresenta domínio de mercado se tratando de faturamento (Quadro 1).

Quadro 1 - Comparação de crescimento comercial das formas farmacêuticas contendo tramadol (IQVIA, 2020).

<i>Ordem</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Número de vendedores</i>	<i>Faturamento (R\$)</i>	<i>Crescimento em doses (%)</i>
1	Comprimido de liberação retardada	5	74.400,164	20,41
2	Cápsula	17	72.420,457	27,87
3	Formas parenterais	8	34.780,298	32,36
4	Líquidos orais - Gotas	6	9.289,947	9,62

Essas informações mostram que a molécula em questão apresenta um mercado promissor para o crescimento financeiro, principalmente quando se refere a uma liberação modificada.

Como opção para a administração de fármacos, o desenvolvimento de filmes de liberação na cavidade oral está sendo cada vez mais estudado. Filmes de uso farmacêutico são matrizes de espessura fina, obtidos a partir de materiais de diferentes origens e características químicas. Eles podem ser constituídos por polímeros de origem natural, sintética ou semissintética, tais como polissacarídeos, proteínas, lipídios e derivados. Podem ser filmes comestíveis ou não e também podem atuar como coberturas ou revestimentos de medicamentos e alimentos (SOBRAL, 2001).

Os filmes de desintegração oral mostram uma maior área superficial e desintegram-se com mais facilidade na cavidade bucal, disponibilizando o IFA de forma mais eficaz. Como a mucosa bucal é ricamente vascularizada, o fármaco pode ser absorvido prontamente para a circulação sistêmica, sem sofrer metabolismo de primeira passagem hepática (KAREN et al., 2012). Na literatura, podem ser encontrados filmes orais com diferentes características, por exemplo, filmes com longo tempo de desintegração, de rápida desintegração, mucoadesivos e aqueles com elevada ou reduzida capacidade de intumescimento (FERNANDES, 2017).

Os filmes mucoadesivos são sistemas que permanecem em contato íntimo com o tecido de absorção, as mucosas, liberando o fármaco no local de ação, com o consequente aumento da biodisponibilidade, podendo promover efeitos locais e sistêmicos. Nas Ciências Farmacêuticas, a bioadesão pode ser definida como o estado no qual dois materiais, sendo um é de origem biológica, são mantidos unidos durante um período de tempo mediante as forças interfaciais. A bioadesão implica na interação do sistema transportador de fármaco a um substrato biológico e quando este substrato é uma membrana mucosa, o fenômeno passa a ser designado de mucoadesão (GOOD, 1976; LEUNG; ROBINSON, 1990; SMART, 2005).

O processo de mucoadesão de um sistema farmacêutico envolve uma plataforma polimérica que entra em contato com a mucosa, sendo as principais fases a molhagem, a adsorção e a interpenetração das cadeias do polímero

entre os vários outros processos. Basicamente, o processo pode ser dividido em duas etapas: contato e consolidação (ANDREWS; JONES, 2008).

Diversos polímeros podem ser utilizados na preparação de filmes mucoadesivos orais, principalmente aqueles que formam uma matriz homogênea, como por exemplo o álcool polivinílico (PVA) que possui características formadora de filmes, o Polivinilpirrolidona (PVP) que é responsável por propriedades mucoadesivas e a dispersão aquosa de etilcelulose (Surelease[®]) (EC) que pode atuar como agente de controle de liberação do fármaco. Além dos polímeros, os filmes mucoadesivos geralmente são compostos por agentes plastificantes e IFAs, além de agentes surfactantes, edulcorantes e flavorizantes.

Os medicamentos de liberação convencional são elaborados para disponibilizar o fármaco rapidamente após a administração (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; PRIETSCH et al., 2014). Todavia, o problema de estar sempre na concentração adequada e não ser tóxico ao longo de todo o tratamento pode ser difícil de alcançar. Para resolver esta questão, novos sistemas terapêuticos com cinética de liberação modificada e/ou controlada são desenvolvidos (CAMILO, 2007).

A liberação modificada (LM) de um fármaco a partir de um sistema farmacêutico necessita de um conjunto de técnicas e polímeros que possibilitam aperfeiçoar a entrega da substância ou composto biologicamente ativo no local pretendido, em quantidade e tempo necessários para gerar o efeito desejado. Dessa maneira, os efeitos tóxicos e/ou adversos podem ser diminuídos, além de possibilitar maior eficácia terapêutica. Os sistemas de LM podem diminuir o número de administrações diárias, o que pode resultar em uma maior adesão do paciente ao tratamento ou promover uma entrega mais rápida do fármaco, dependendo do efeito desejado (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; PRIETSCH et al., 2014). Na Figura 1 é possível verificar os perfis de concentração plasmática de um fármaco liberado a partir de sistema de administração convencional e de liberação prolongada.

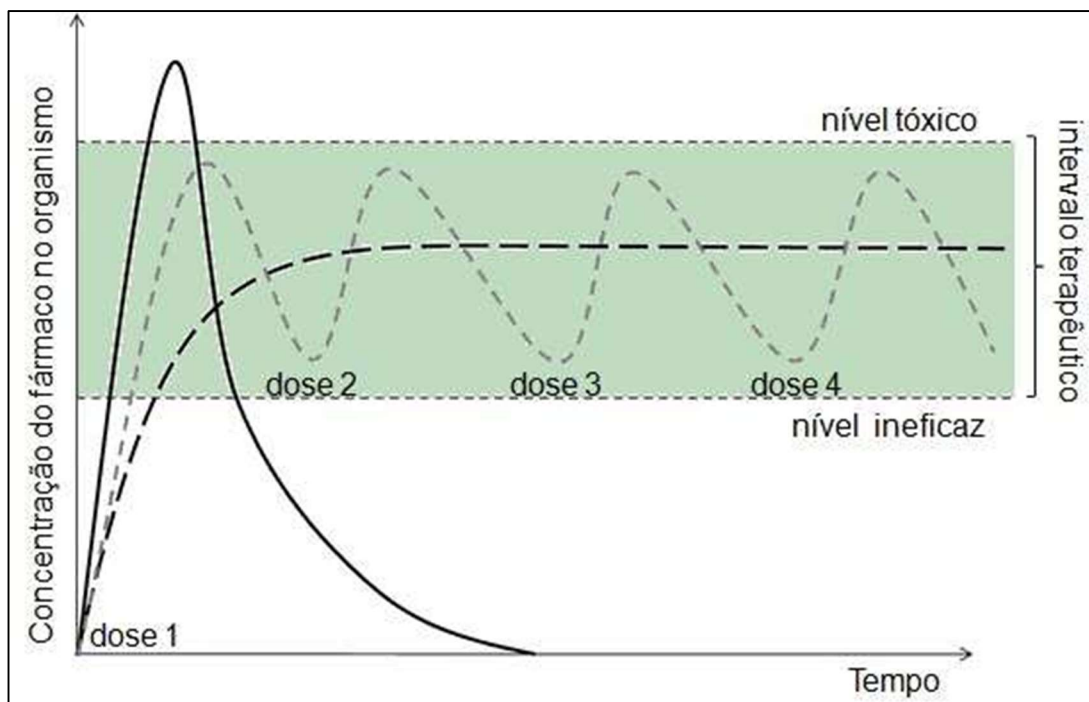


Figura 1. Comparação dos perfis de liberação de um fármaco a partir de um sistema de liberação convencional por dose única (- linha contínua) e várias doses (-- linha tracejada cinza) e de um sistema de liberação prolongada (-- linha tracejada preta) (Adaptado de DASH; CUDWORTH, 1998).

A preparação de filmes de administração bucal é fundamentada, essencialmente, em três técnicas: *solvent casting* (evaporação de solvente), técnica utilizada neste trabalho, *hot melt extrusion* (extrusão a quente) e por tecnologia de impressão (2D e 3D). Ainda que sejam diferentes, todos esses processos têm como objetivo fornecer uma forma farmacêutica mais homogênea possível em estruturação, composição e formato (FERNANDES, 2017).

Assim, no presente trabalho, filmes para administração bucal, com propriedades bioadesivas foram obtidos e suas características físico-químicas analisadas, a fim de se obter a liberação modificada do fármaco TrHC.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HIDROCLORIDRATO DE TRAMADOL

2.1.1 Indicação

Em 1977, foi introduzido no mercado o tramadol sob o nome comercial de Tramal[®]. Nesta altura, a descoberta dessa molécula veio revolucionar o mercado de medicamentos para a dor, já que apresentava características diferentes dos opióides disponíveis no mercado, nomeadamente o duplo mecanismo de ação, que lhe permite manter grande parte da eficácia deste grupo (ALMEIDA, 2009).

O TrHC demonstrou ser eficaz no tratamento de dores agudas relacionadas com contraturas, fraturas, afecções ou cirurgias dentárias e ortopédicas, além de tratamento de dores crônicas. Alguns especialistas utilizam esse fármaco para tratamento de dores moderadas relacionadas com o câncer, principalmente devido a sua eficácia em dores nociceptivas e neuropáticas (ALMEIDA, 2009; DUVALL, 2017; VIJAYAN et al., 2018).

O TrHC apresenta dois estereoisômeros e quatro enantiômeros, que são o (+/-)-cis-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol e o (+/-)-trans-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol. No entanto, o TrHC é comercializado sob a forma de uma mistura racêmica do isômero trans (Figura 2), com diferenças importantes na ligação, atividade e metabolismo associados aos dois enantiômeros (ALMEIDA, 2009).

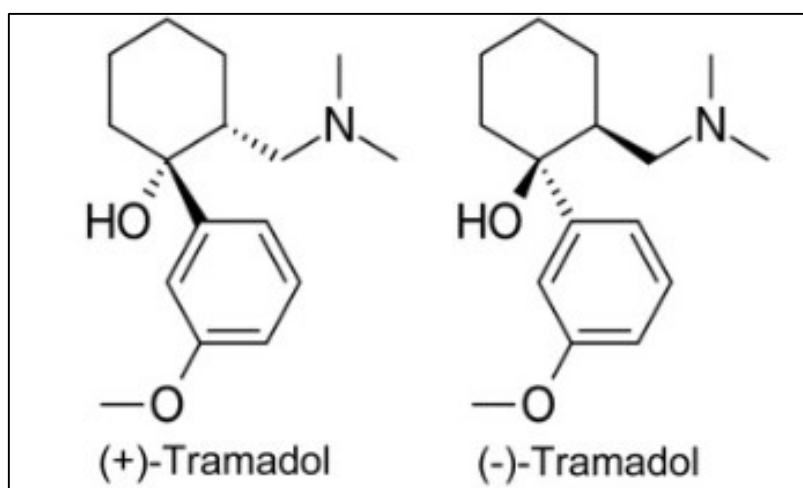


Figura 2. Estruturas químicas das formas racêmicas do isômero trans do hidrocloridrato de tramadol (PEREZ, 2016).

2.1.2 Farmacodinâmica

O efeito farmacológico do TrHC é devido, principalmente, ao complexo positivo e negativo de ambos enantiômeros. O positivo inibe a recapitação da serotonina, enquanto o negativo inibe a recapitação da norepinefrina, aumentando assim as suas concentrações nas fendas sinápticas (Figura 3) (DUVALL, 2017).

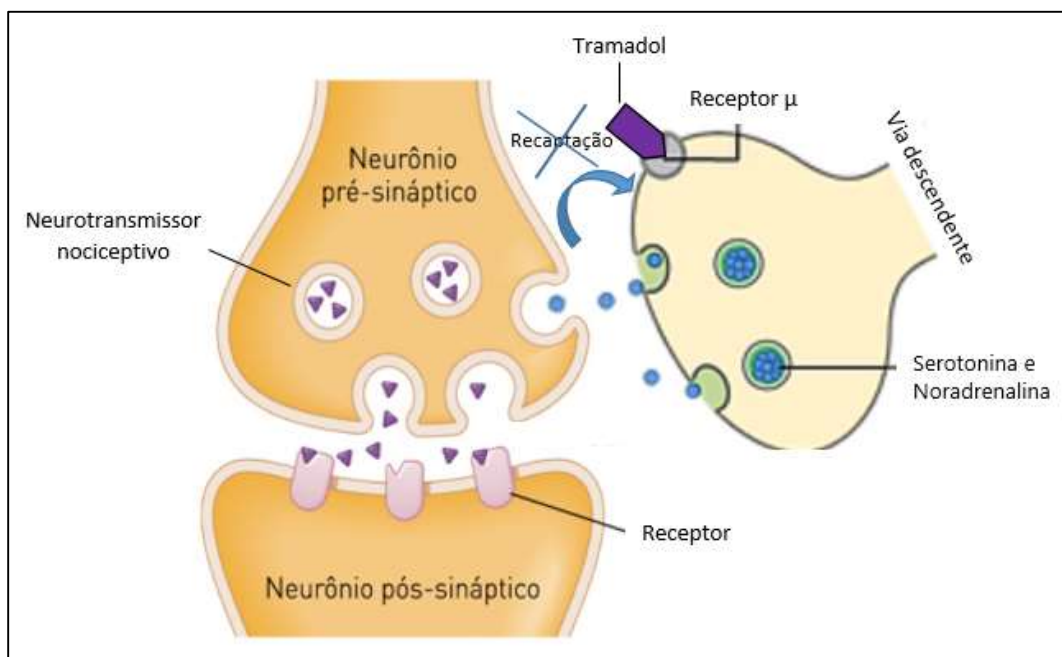


Figura 3. Exemplificação da ação do tramadol na recapitação da serotonina e noradrenalina (Adaptado de SCHUG, 2007).

Devido a esse duplo mecanismo, o TrHC apresenta grande eficácia em situações dolorosas que, normalmente, não respondem aos opióides, como a dor neuropática por exemplo (ALMEIDA, 2009).

A sua ação opióide resulta da interação com os receptores μ opióides que estão localizados principalmente na região do córtex cerebral no tálamo e na substância cinzenta periaquedutal. Na estimulação desses receptores, ocorre uma analgesia supra espinhal, podendo levar a efeitos secundários como a euforia, dependência física, tolerância, depressão respiratória, hipotermia, bradicardia e miose. Porém, o TrHC possui uma fraca ligação a estes receptores, tornando os efeitos secundários menos intensos do que os provocados pelos opióides tradicionais (TAVARES, 2001; ALMEIDA, 2009).

2.1.3 Farmacocinética

A absorção do TrHC depende quase que completamente da sua via de administração. Quando administrado pela via oral, ele é rapidamente absorvido e o pico de concentração plasmática ocorre após 1,5 a 2 h. Já quando administrado via intramuscular, apresenta o principal pico de concentração plasmática após 45 min e biodisponibilidade de aproximadamente 100% (ALMEIDA, 2009; VAZZANA et al., 2015; ZAMPOLI et al., 2017). A rápida absorção deste fármaco é desejável quando se trata de obter uma ação mais ágil para alívio da dor.

Seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 3 h, apresentando um curto tempo de duração, sendo necessária a administração de maior número de doses para promover e manter o efeito terapêutico proposto. No entanto, quando esse fármaco é veiculado em sistemas de liberação prolongada, administrados pela via oral, a concentração máxima é atingida em aproximadamente 5 h, permitindo um efeito mais prolongado (ALMEIDA, 2009; ZAMPOLI et al., 2017).

Após o efeito de primeira passagem, o TrHC apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 70%, devido a metabolização no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 2D6, 2B6 e 3A4, levando aos metabólitos primários *o*-desmetilhidrocloridrato de tramadol e N-desmetilhidrocloridrato de tramadol. Esses são metabolizados gerando três metabólitos secundários: N,N-didesmetilhidrocloridrato de tramadol, N,N,21-tridismetilhidrocloridrato de tramadol e N,*o*-desmetilhidrocloridrato de tramadol. Todos os metabólitos são conjugados com ácido glicurônico e sulfatados antes de serem excretados na urina (STOOPS et al., 2012; VAZZANA et al., 2015).

Aproximadamente 90% da dose de TrHC administrada é eliminada na urina, quer seja na sua forma inalterada (30%) ou sob a forma de metabolitos (60%). O restante é eliminado pelas fezes (ALMEIDA, 2009). Após administração intravenosa, o *clearance* total médio do TrHC é de cerca de 467 mL/min (aproximadamente 28 L/h); enquanto que, após administração oral, é de aproximadamente 710-742 mL/min (43-44 L/h), com um tempo de meia vida de eliminação de 5-7 h (GIBSON, 1996).

2.1.4 Características físico-químicas

O TrHC apresenta-se como um pó cristalino branco, amargo e inodoro. Possui peso molecular de 299,8 g/mol, sendo livremente solúvel em água e prontamente absorvido após a administração oral. Possui valor de logP de 2,45, desejável para fármacos de administração bucal, sendo diretamente proporcional a absorção por membranas (ALMEIDA, 2009).

Assim, o TrHC possui altas solubilidade e permeabilidade, sendo classificado, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (BCS), como fármaco de classe I. De acordo com o BCS, um fármaco altamente solúvel é aquele que, em sua maior dose, é solúvel em 250 mL de meio aquoso em toda a faixa de pH gastrointestinal (1,2 a 7,4), ou seja, é solúvel em toda a faixa de pH do estômago até o intestino delgado superior. Já um fármaco altamente permeável é aquele que possui a extensão da absorção (incluindo o metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem) maior que 90% da dose administrada (AMIDON, 1995).

Essas características são desejáveis para fármacos cuja intenção seja a administração de formas farmacêuticas pela via bucal, considerando a alta vascularização e permeabilidade moderada desta mucosa. Porém, quando ingeridos, devido a sua alta solubilidade, apresenta-se como limitante o esvaziamento gástrico. Neste sentido, os excipientes empregados nas formulações possuem importante papel na resolução desta situação. Quando a forma farmacêutica é de administração bucal, não é afetada pelo esvaziamento gástrico e pelo efeito de primeira passagem (AMIDON, 1995; ALMEIDA, 2009; SOUSA, 2018).

2.1.5 Reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns do TrHC, são sonolência, convulsões, náuseas e vômitos. Quando administrados por via oral, existem relatos de pacientes que apresentaram efeitos adversos gastrointestinais, sendo o mais frequente a constipação, tendo alguns deles relatados também alterações de apetite e dores estomacais (ALMEIDA, 2009; ZAMPOLI et al., 2017).

Dessa maneira, a forma farmacêutica filme de administração bucal poderia reduzir esses efeitos adversos, principalmente os gastrointestinais, visto que pode diminuir o contato direto do fármaco com a mucosa estomacal.

2.1.6 Principais formas farmacêuticas

Existem diversas apresentações contendo o fármaco TrHC no mercado mundial, sendo alguns exemplos os comprimidos e cápsulas de 50 mg ou 100 mg, dispersões de administração parenteral contendo 50 ou 100 mg/mL, solução oral contendo 100 mg/mL, supositório de 100 mg e comprimidos de liberação prolongada contendo 100 mg (THOMAS, SCARIA; SANKAR, 2016).

A posologia do TrHC não pode ultrapassar doses de 400 mg a cada 24 h, sendo que os tratamentos convencionais utilizam 4 cápsulas ou comprimidos de Tramadol de 50 mg por dia, ou de 100 mg dependendo da intensidade da dor. Para a solução, tem-se como posologia cerca de 20 gotas (50 mg), quatro vezes ao dia. Já para o comprimido de liberação prolongada, este possui menor número de doses diária, dois comprimidos de 100 mg por dia, sendo a forma farmacêutica mais comumente utilizada (FILHO, MARCZYK, 2003; MALANA, ZOHRA, 2013).

2.2 FILMES FARMACÊUTICOS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL

2.2.1 Definição

Por constituir uma alternativa viável para a liberação modificada de fármacos, o desenvolvimento de filmes de liberação oral está sendo estudado como opção para a administração de medicamentos. Tratam-se de matrizes de espessura fina, obtidas a partir de diferentes origens e característica químicas (LI, 2017).

Os filmes podem ser obtidos utilizando uma grande diversidade de materiais: ácidos graxos, derivados de hidrocarbonetos aromáticos, porfirinas, ftalocianinas, tetracianoquinodimetano-TCNQ, biomoléculas (fosfolipídios, proteínas, pigmentos, lignina, etc.), polímeros convencionais, copolímeros, cristais líquidos poliméricos e polímeros condutores. Estes, por sua vez, podem ser formados por polímeros de origem natural, sintética ou semissintética, tais como polissacarídeos, proteínas, lipídios e derivados (BARNHART; SLOBODA, 2007; FERNANDES, 2017).

Os filmes possuem uma maior área superficial para liberação dos IFAs. Quando comparados com géis orais, os filmes orais podem permanecer por um maior período no local administrado, aumentando o tempo de permanência do IFA, permitindo até mesmo o controle da liberação do fármaco por um período

ou em uma região determinada (ANDERS; MERKLE; 1989; MOHAMED; HAIDER; MOHAMED ALI, 2011;).

Na literatura podem ser encontrados filmes orais com diferentes características, por exemplo, filmes com longo tempo de desintegração e de rápida desintegração (KAREN et al., 2012; HUANBUTTA, SANGNIM, 2020). Há também filmes mucoadesivos, o qual possui capacidade de se ligar em um substrato biológico, sendo este uma mucosa, por ligações fracas de van der Waals e hidrogênio e, filmes com elevada capacidade de intumescimento, característica está dependente do polímero utilizado, o qual poderá prover mecanismos de prolongação de liberação do fármaco (PEREIRINHA, FIGUEIRAS, 2016; FERNANDES, 2017).

2.3 FILMES MUCOADESIVOS DE ADMINISTRAÇÃO BUCAL

Sistemas mucoadesivos, são sistemas de liberação que utilizam certos polímeros bioadesivos e solúveis em água que na hidratação se tornam adesivo. Estes são classificados como um sistema que possui a capacidade de aderir em um material de origem biológica, permanecendo unidos durante um período de tempo mediante as forças interfaciais, controlando a liberação do fármaco ou proporcionando uma rápida liberação do fármaco, sendo este absorvido na cavidade bucal, diretamente para a corrente sanguínea (BRAVO, 2007; GRILC, ZDOVC, PLANINSEK, 2020).

Os filmes mucoadesivos de administração oral podem ser administrados na mucosa, na gengiva, na região sublingual ou na bolsa intraperiodontal, sendo o filme para esta via a forma farmacêutica mais utilizada principalmente devido à dimensão e formato, que podem ser facilmente controlados para corresponderem às dimensões da bolsa a ser tratada. O filme pode ser inserido rapidamente na base da bolsa com o mínimo desconforto ao paciente, ficando totalmente submerso. Se a espessura do filme não exceder 400 μm e se possuir adesividade suficiente, ele permanecerá submerso, não interferindo nos hábitos alimentares e de higiene oral do paciente (SOSKOLONE, FREIDMAN, 1996; KAREN et al., 2012; LI, 2017).

Como vantagens de utilização da via sublingual, podem ser citadas: a fácil deposição do IFA, não necessitando de técnica apurada; a velocidade de absorção e a biodisponibilidade são superiores a via oral e evita-se a inativação

gastrointestinal e hepática (efeito de primeira passagem). Como desvantagens, tem-se a necessidade de utilizar pequenas quantidades de fármaco, pois a superfície bucal é limitada e, a dependência do pH bucal (habitualmente entre 6,7 e 7) que pode alterar a absorção de alguns IFAs (FLOREZ, 1992; PEREIRINHA, FIGUEIRAS, 2016; HUANBUTTA, SANGNIM, 2020).

Assim, as principais vantagens dos filmes bio/mucoadesivos são:

- Possibilidade do controle da liberação prolongada do fármaco;
- Liberação em local determinado;
- Ação local ou sistêmica;
- Contato íntimo com local da absorção, aumentando a biodisponibilidade;
- Maior adesão ao tratamento por parte do paciente.

Como qualquer outra forma farmacêutica, os filmes farmacêuticos mucoadesivos de administração oral também apresentam desvantagens:

- A mucosa pode ser prejudicada pelo sistema de depuração do muco;
- Necessita de tecnologia exclusiva e na maioria das vezes possui alto custo;
- Torna-se uma desvantagem quando os benefícios não se equivalem ou superam as demais formas farmacêuticas.

Para que um fármaco tenha sucesso em um desenvolvimento de forma farmacêutica mucoadesiva bucal é necessário que o mesmo seja de classe I ou II dentro da BCS, ou seja, tenha alta permeabilidade. Outro ponto é com relação a dose proposta, o qual deverá ser baixa e não deve ter gosto amargo (em alguns casos é possível mascarar com adição de edulcorantes) (SAINI et al., 2012).

Atualmente no mercado é possível encontrar alguns exemplos de medicamentos mucoadesivos, tais como o Imigran® Aquoso Spray Nasal, indicado para o tratamento agudo de crises de enxaqueca contendo o fármaco sumatriptano. Outro exemplo seria o Vidisic® Gel, o qual possui como substância ativa o carbômer (ácido poliacrílico), que é utilizado como substituto do líquido lacrimal em casos de ressecamento ocular, agindo por ação local, espalhando-se rapidamente sobre a conjuntiva e córnea, formando uma película protetora da córnea de longa duração. Há também o Omcilon-A® Orabase, contendo o fármaco triancinolona em uma orabase que atua como um veículo adesivo proporcionando uma cobertura protetora.

2.3.1 Mecanismo de ação

Os filmes mucoadesivos são sistemas que permanecem em contato íntimo com o tecido de absorção, as mucosas, liberando o fármaco no local de ação, com o consequente aumento da biodisponibilidade, podendo promover efeitos locais e sistêmicos (SOUSA, 2018).

O processo de mucoadesão envolve uma plataforma polimérica de sistema de liberação de droga, sendo basicamente dividido em três etapas: contato, a interpenetração das cadeias do polímero com as glicoproteínas do muco e por último as ligações interfaciais (Figura 4) (ANDREWS, JONES, 2008; PEREIRINHA, FIGUEIRAS, 2016).

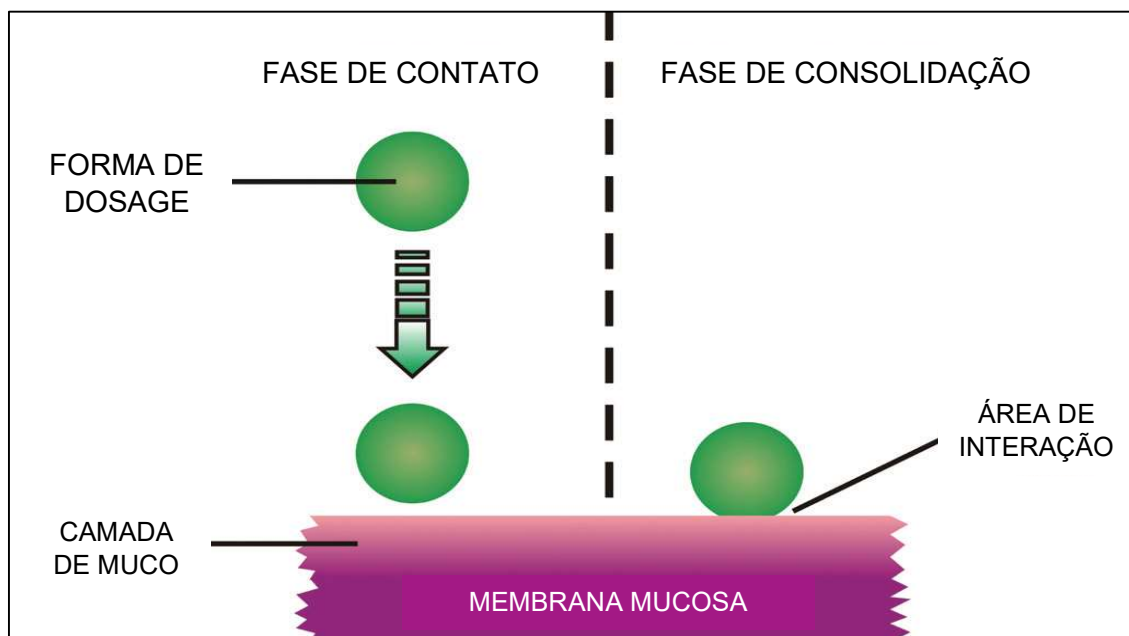


Figura 4. Representação das etapas do processo de mucoadesão (Adaptado de CARVALHO et al., 2010).

Na primeira fase acontece o contato inicial entre a plataforma mucoadesiva e a membrana mucosa, ocorrendo a disseminação e intumescimento da formulação, iniciando seu contato profundo com a camada mucosa, sendo esta a fase de molhagem e adsorção (ZHU et al., 2013; SOUSA, 2018).

Na etapa de consolidação, acontece primeiramente a ligação física, sendo a interpenetração das cadeias poliméricas onde os materiais mucoadesivos são ativados pela presença de umidade, permitindo que ocorram as ligações

químicas secundárias, nas quais as moléculas mucoadesivas se ligam por ligações fracas de van der Waals, hidrogênio e eletrostáticas. Esta etapa pode ser explicada por duas teorias: a teoria da difusão e a teoria da desidratação. Segundo a teoria da difusão, as moléculas mucoadesivas e as glicoproteínas do muco interagem mutuamente por meio da interpenetração de suas cadeias construindo ligações secundárias (SMART, 2005; PEREIRINHA; FIGUEIRAS, 2016) (Figura 5).

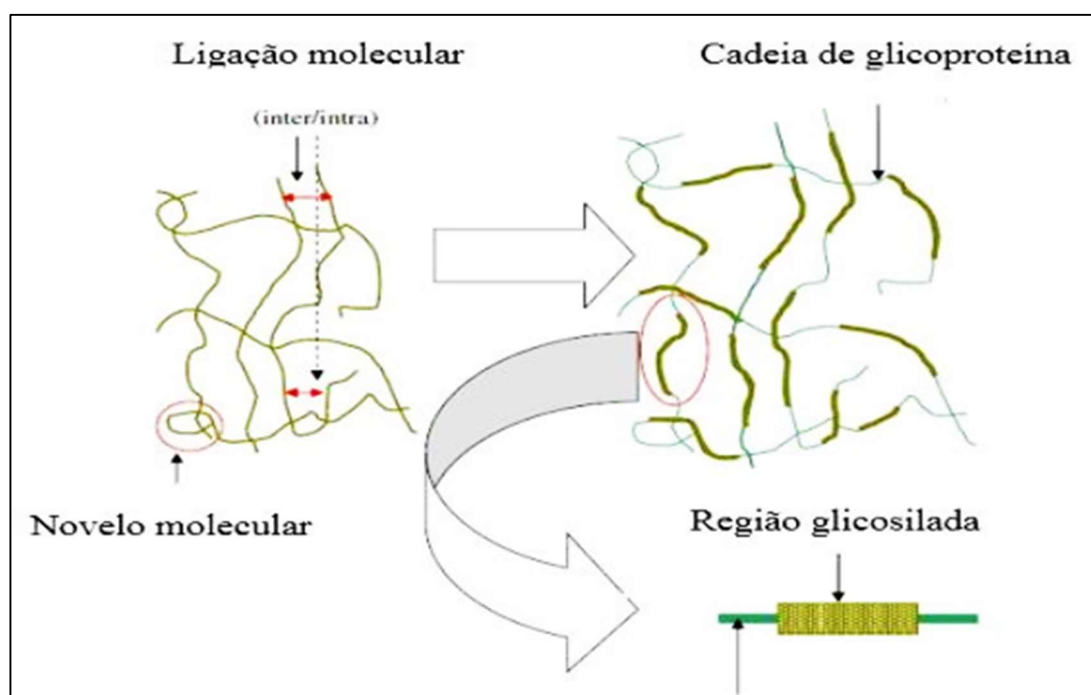


Figura 5. Composição e interpenetração das cadeias de glicoproteínas no interior do muco (PEREIRINHA, FIGUEIRAS, 2016).

Na teoria da desidratação, ocorre uma diferença de pressão osmótica quando materiais que são capazes de gelificar prontamente em um ambiente aquoso são colocados em contato com o muco levando a sua desidratação. A diferença no gradiente de concentração atrai a água para a formulação até que o equilíbrio osmótico seja atingido. Este processo leva à mistura de formulação e muco (SMART, 2005) (Figura 6).

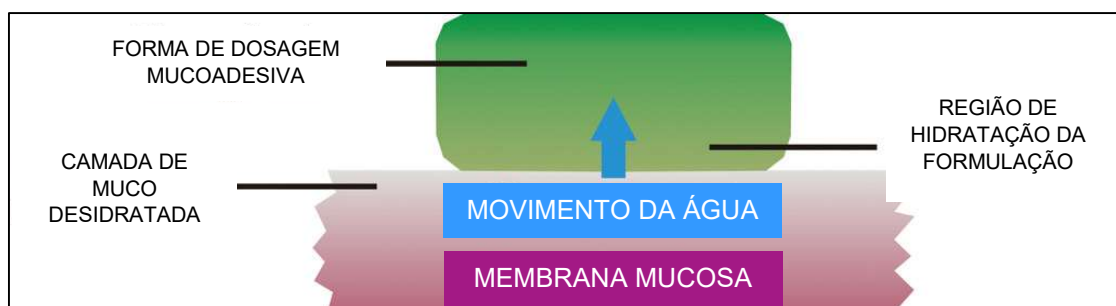


Figura 6. Representação da teoria da desidratação na mucoadesão (Adaptado de CARVALHO et al., 2010).

Entretanto os mecanismos físicos e químicos, ainda não estão completamente definidos e além das teorias citadas acima (molhagem, adsorção, difusão e desidratação) existem outras propostas que podem explicar esse fenômeno, sendo elas a teoria eletrônica, teoria da fratura e a teoria mecânica (CARVALHO et al., 2010; ZHU et al., 2013).

A teoria eletrônica, explica-se pela transferência de elétrons, devido ao contato das cargas opostas que a formulação e o tecido biológico possuem, formando uma dupla camada eletrônica, gerando a força mucoadesiva. Já a teoria da fratura, avalia a força necessária para separar a formulação do tecido mucoso. Por última, a teoria mecânica, na qual propõem que a adesão ocorre por meio do preenchimento de irregularidades da superfície rugosa da mucosa pelo sistema bioadesivo, onde, quanto maior a quantidade das rugosidades, maior a área disponível para interações (CARVALHO et al., 2010; et al., 2013; SOUSA, 2018).

2.3.2 Materiais utilizados na obtenção de filmes mucoadesivos

Uma forma farmacêutica indicada para administração de fármacos na mucosa oral deve conservar-se na boca por algumas horas e liberar o fármaco de forma prolongada reduzindo, assim, a quantidade de doses. As formulações devem dispor de algumas características como: mucoadesão, resistência contra mecanismos de remoção e propriedades mecânicas adequadas (CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014). Desta maneira, os materiais usados para o desenvolvimento destes dispositivos devem apresentar algumas propriedades físico-químicas como hidrofobicidade, flexibilidade e propriedades viscoelásticas.

Além do mais, não podem ser tóxicos, irritantes, devem ser biodegradáveis e biocompatíveis (ROY; PAL; ANIS, 2009).

Os filmes mucoadesivos geralmente possuem em sua composição polímeros, plastificantes, e compostos ativos, além de agentes surfactantes, edulcorantes e flavorizantes. A faixa de porcentagem geralmente utilizada para cada componente, pode ser observada no Quadro 2.

Quadro 2 - Principais componentes utilizados na preparação de filmes mucoadesivos orais (SAINI et al., 2012).

Componentes	Concentração (% , m/m)
<i>Insumo(s) Farmacêutico(s) Ativo(s)</i>	5 – 30
<i>Polímero(s)</i>	45
<i>Plastificante(s)</i>	0 – 20
<i>Surfactante(s)</i>	q.s.
<i>Edulcorante(s)</i>	3 – 6
<i>Flavorizante(s), Corante(s)</i>	q.s.

2.3.2.1 Polímeros

Polímeros são macromoléculas originadas por meio de ligação de várias unidades de moléculas pequenas, denominadas de monômeros (Figura 7). Apresentam unidades químicas que são unidas por ligações covalentes, que se repetem ao longo da cadeia. Podem ser classificados levando em consideração sua estrutura química, seu método de preparação, suas características tecnológicas e seu desempenho mecânico. Com relação ao processo de utilização, podem ser classificados como polímeros de adição e de condensação (COSTA, 2011; SOUSA; 2018).

Estes podem ser de origem natural ou sintética e são classificados como homopolímeros (polímeros os quais a unidade de repetição é sempre a mesma, ou seja, formados por apenas um monômero) e copolímeros (são os polímeros formados por duas ou mais unidades repetitivas monoméricas diferentes). Os polímeros também podem ser classificados como termoplásticos (plásticos), termofixos, borrachas e fibras (OLIVEIRA; LIMA, 2006; SOUSA, 2018).

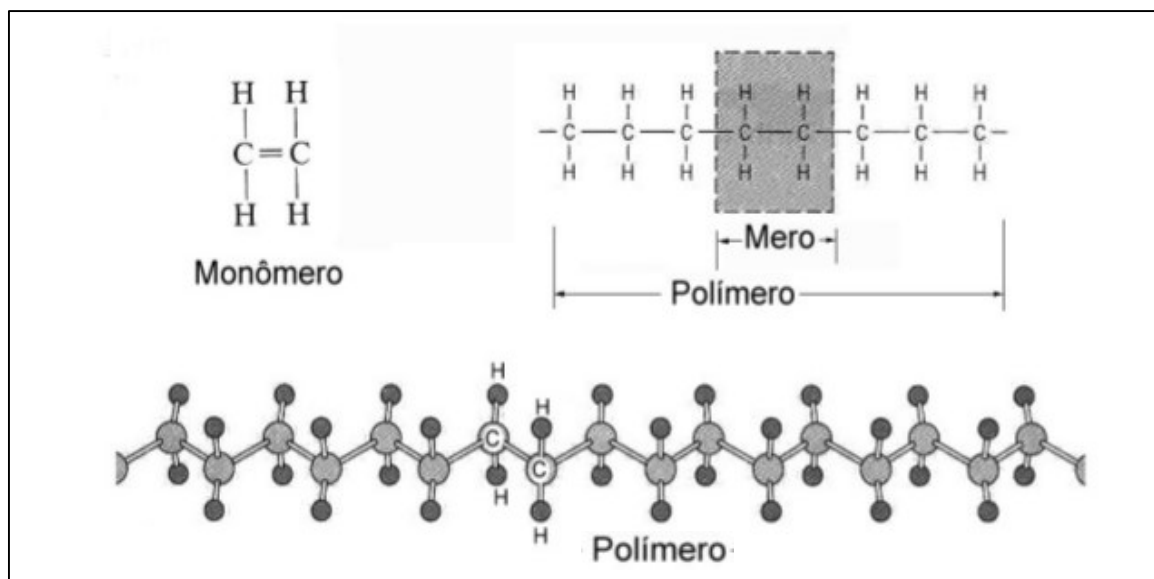


Figura 7. Representação da estrutura química de mero, monômero e polímero (Adaptado de SHACKELFORD, 1996).

Os polímeros naturais, modificados e sintéticos são utilizados como excipientes farmacêuticos e são desenvolvidos para atuarem como moduladores e direcionadores da liberação de fármacos em sítios específicos no organismo. Modificando as propriedades do polímero, um sistema de matriz pode ser elaborado para uma liberação rápida, prolongada e/ou controlada do fármaco (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2009).

Os polímeros utilizados podem ser classificados como primeira geração e segunda geração. As moléculas de primeira geração são hidrofílicas naturais ou sintéticas contendo numerosas funções orgânicas que geram ligações de hidrogênio com grupos carboxila, hidroxila e amino, que não aderem especificamente em várias superfícies e são divididos em três classes: catiônicos, aniônicos e não-aniônicos. Como exemplos, tem-se carbômeros, quitosana, alginato e derivados da celulose (WOODLEY, 2001; SOUSA, 2018).

Já as moléculas de segunda geração são sistemas mucoadesivos multifuncionais, são uma alternativa aos bioadesivos não específicos pois ligam e aderem-se a estruturas químicas específicas na superfície da célula/muco. Como exemplos tem-se: lectinas, invasinas, proteínas fimbriais, anticorpos e aqueles obtidos pela adição de grupos tiol a moléculas conhecidas (WOODLEY, 2001; BRAVO-OSUNA et al., 2007).

Uma das principais matérias-primas utilizadas nas formulações dos bioadesivos de rápida dissolução são os biopolímeros de polissacarídeos. Como exemplos, podem ser citados as gomas de amido, carboximetilcelulose, carragenina, pululana, xantana e konjac (FISHER et al., 2010).

Um polímero ideal para desenvolvimento de filmes mucoadesivos, deve conter a maioria das seguintes características (SHAIKH et al., 2011; PEREIRINHA, FIGUEIRAS, 2016; SOUSA, 2018):

- Os polímeros e seus produtos de degradação não devem ser tóxicos e absorvíveis;
- Não devem ser irritantes;
- Possuir uma adequada tensão superficial;
- Conformação preferencialmente linear;
- Possuir grupos funcionais do tipo carboxila, hidroxila, amidas e aminas, pois, são capazes de estabelecer ligações com moléculas de água em solução;
- Deve, de preferência, formar uma forte ligação não covalente com o muco ou superfície celular epitelial;
- Deve aderir rapidamente ao tecido úmido e possuir alguma especificidade do local;
- Deve permitir a fácil incorporação do fármaco e não oferecer impedimentos à sua liberação;
- O polímero não deve se decompor no armazenamento ou durante o prazo de validade da forma de dosagem;
- O custo do polímero não deve ser alto, de modo que a forma de dosagem preparada permaneça competitiva.

Os polímeros mais frequentemente utilizados para promover a mucoadesão são os classificados como secos, tendo como exemplo os derivados do ácido poliacrílico, álcool polivinílico, carmelose, hipromelose, etilcelulose e hiprolose. Para estes a desidratação da mucosa e em seguida a hidratação do polímero são suficientes para proporcionar a mucoadesão. A outra classificação está ligada à habilidade de formar ligações físicas e químicas com a mucina. São os polímeros hidratados. Alguns exemplos são: quitosana, gelatina, carragenana e ácido hialurônico (ROSSI; SANDRI; CAMELA, 2005).

2.3.2.1.1 Etilcelulose

A Etilcelulose (EC) é um polímero amplamente conhecido como modulador da liberação de fármacos. Trata-se de um polímero hidrofóbico inerte, não tóxico e amplamente utilizado em formulações de liberação sustentada, podendo ser aplicada a partir de soluções orgânicas ou de dispersões aquosas (ALI et al, 2014). A EC é obtida por derivação de compostos também utilizados na indústria farmacêutica, porém com outras funções, como a celulose, por exemplo (LOPES et al., 2005). Sua estrutura química pode ser observada na Figura 8.

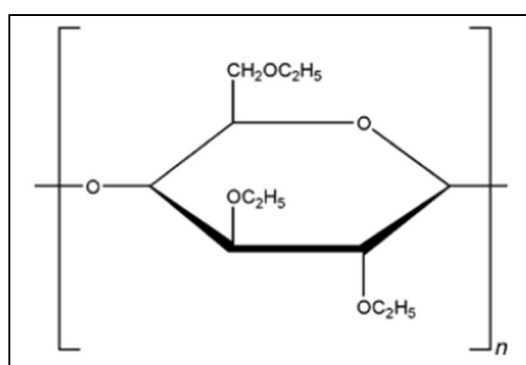


Figura 8. Representação da estrutura química da Etilcelulose (NOBUSA, 2010).

A EC é um dos polímeros mais difundido para liberação controlada, possuindo uma boa propriedade de formação de filme, assim como uma boa estabilidade em condições fisiológicas ou de armazenamento normais, porém possui pouca permeabilidade à maioria dos medicamentos (YANG et al., 2014).

Embora seja utilizado principalmente para o controle de liberação de fármacos nos comprimidos, este polímero pode ser utilizado como aglutinante, fazendo com que haja adesão entre as partículas de pó durante a granulação ou como agente de revestimento em filme, formando uma capa fina ao redor dos grânulos ou do comprimido (ABRANTES, 2015).

Em um estudo realizado por Rowe e colaboradores (2003) verificaram que as microcápsulas revestidas com EC, durante o processo de compressão, demonstraram capacidade de absorver pressão e, auxiliar o revestimento a não sofrer fratura. Esse processo envolve a conversão do sistema de várias unidades em uma única forma de dosagem por compressão, onde se desintegra lentamente em subunidades quando exposto ao processo de dissolução. A EC,

também apresenta propriedades mucoadesivas, na qual age promovendo a desidratação da mucosa e em seguida a sua hidratação, proporcionando assim a mucoadesão (ROSSI; SANDRI; CAMELA, 2005).

Devido a sua característica hidrofóbica, algumas modificações foram realizadas a fim de aumentar sua solubilidade e permitir uma maior aplicabilidade deste polímero em formulações farmacêuticas, como por exemplo o desenvolvimento da Surelease® (EC), que é a junção de polímero formador de filme (sendo este a etilcelulose em 25%, m/m), com plastificantes e estabilizadores (COLORCON, 2016). Este insumo, permite a liberação do fármaco por difusão através de sua membrana semipermeável, podendo controlar a taxa de liberação aumentando ou diminuindo a quantidade de Surelease aplicada. A liberação utilizando EC pode ser modelada utilizando as leis de difusão de Fick (VESEY, 2011).

2.3.2.1.2 Polivinilpirrolidona

Polivinilpirrolidona (PVP) é um polímero solúvel em água e em solventes orgânicos, além de ser amplamente utilizado na indústria farmacêutica devido sua capacidade de formar complexos estáveis com demais polímeros sendo empregado, na maioria das vezes, como agente desintegrante, de dissolução e agregante em comprimidos. Constitui-se de uma cadeia linear de grupamentos 1-vinil-2 pirrolidona com diferentes índices de polimerização que resulta em polímeros com massas moleculares diferentes (BIANCO et al, 2003). Sua estrutura química pode ser observada na Figura 9.

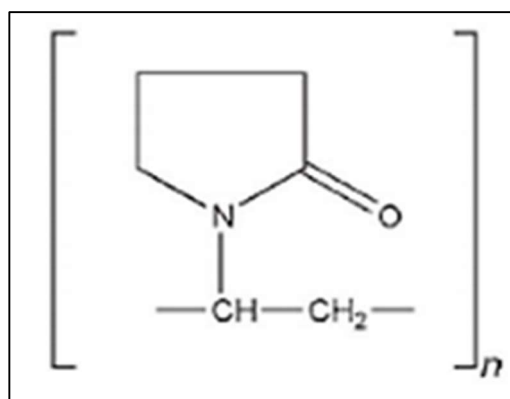


Figura 9. Representação da estrutura química da Polivinilpirrolidona (BIANCO et al, 2003).

Este polímero é muito higroscópico podendo reter mais de 0,5 mol de água por mol de polímero. Sua estrutura possibilita a formação de complexos macromoleculares com uma variedade de compostos. Esses complexos são formados usualmente através de ligação de hidrogênio, no qual o PVP é altamente suscetível. Contudo, em certos casos, outras forças como forças polares e interações hidrofóbicas podem ser responsáveis pela forte habilidade de complexação do PVP (ABDELRAZEK et al, 2010).

O PVP apresenta características adesivas, razoável solubilidade em água e na maioria dos solventes orgânicos e intumescimento em meio aquoso, sendo esta última, uma das características mais importantes, pois poderá afetar tanto suas propriedades de adesão como de controle de liberação do fármaco (PERIOLI et al., 2004; RODRIGUES, 2006).

2.3.2.1.3 Poli (vinil álcool)

O álcool polivinílico (PVA) é um polímero sintético, completamente biodegradável, não tóxico, solúvel em água e possui excelente propriedade formadora de filme. As suas propriedades básicas dependem do grau de polimerização e do grau de hidrólise. Este polímero é um excelente adesivo e possui boa resistência a solventes, forma filmes claros e com alta resistência à tração e à abrasão. Também tem sido utilizado como carreador de medicamento, devido às suas propriedades de degradabilidade e não-tóxico (CRISTINA et al., 2008).

Foi obtido pela primeira vez em 1924, por Herrman e Haehnel, pela hidrólise do poli (acetato de vinila). Em 1961, Staudinger estudou a transformação reversível entre o poli (álcool vinílico) e o poli (acetato de vinila) por meio das reações de esterificação e saponificação (MARANGON, 2008). Sua estrutura química pode ser observada na Figura 10.

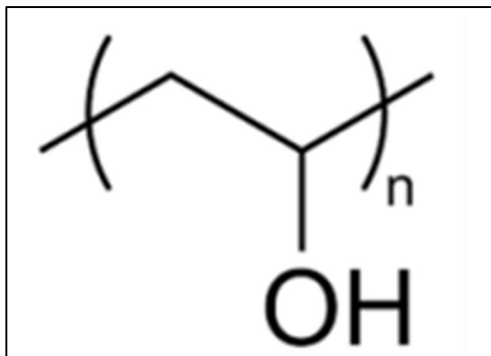


Figura 10. Representação da estrutura química do álcool polivinílico (MANSUR, 2005).

O peso molecular é apresentado em termos da viscosidade da solução, no qual, ao aumentar a viscosidade, aumenta-se a resistência do filme e o aumento do grau de hidrólise resulta em uma redução da solubilidade e aumento da resistência à água, da adesão em superfícies hidrofílicas, da viscosidade e das resistências à tração (RODRIGUES, 2006).

O PVA tem sido utilizado em vários estudos de desenvolvimento de blendas com um grande número de diversos polímeros para melhorar as propriedades e obter novos materiais com características interessantes (RODRIGUES, 2006).

2.3.2.1.4 Blendas poliméricas

A mistura física de polímeros diferentes, sem que haja reação química entre os componentes, mas sim a interação entre as moléculas dos diferentes polímeros é denominada blenda polimérica. Essas podem apresentar várias vantagens em relação aos seus componentes puros. Os estudos de blendas são realizados com o objetivo de melhorar e/ou modificar as propriedades dos materiais poliméricos, podendo até mesmo ampliar as possibilidades de aplicação dos polímeros (JACOB, 2006; WINTER, 2014).

O PVP tem sido apontado como miscível com muitos polímeros contendo grupos hidroxila, como o PVA, sendo uma mistura adequada para a obtenção de filmes, devido ao grupo hidroxil do PVA e grupo carbonila do PVP (ABDELRAZEK et al, 2010). Este sistema PVA/PVP tem sido muito estudado nos últimos anos. Eguiazábel e colaboradores (2011) verificaram a miscibilidade deste sistema por meio da técnica de análise calorimétrica (DSC), onde os

resultados calorimétricos indicaram que há miscibilidade entre o PVA e PVP nos casos em que o grau de hidrólise do PVA é igual ou maior que 70%.

Na presença de PVP ocorre uma redução da cristalinidade do PVA assim como um deslocamento destes picos para menores ângulos de difração. Esse fato pode se relacionar com a presença de segmentos de cadeia de PVP por entre a matriz de PVA levando a maior distância entre seus planos cristalinos bem como gerando uma maior dificuldade de cristalização desse material, indicando uma miscibilidade parcial destas matrizes (ABDELRAZEK et al, 2010).

Já a EC juntamente com o PVA, na maioria das vezes em combinação com polietilenoglicol, tem sido utilizado com o objetivo de aumentar a solubilidade da EC e, conseqüentemente possibilitar o controle da liberação do fármaco, por meio da blenda polimérica formada (GENDRE et al, 2011).

A adição de PVA a uma dispersão aquosa de EC apresenta uma melhora significativa na formação de um filme para o revestimento de comprimidos, permitindo perfis estáveis de liberação de fármacos a longo prazo, possivelmente pelo fato de que o PVA retém a água no sistema, agindo como um agente plastificante para etilcelulose e, como um modulador de liberação do fármaco por difusão através da membrana polimérica (MUSCHERT et al, 2009).

Já se sabe que os polímeros PVP e EC, são populares na utilização de adesivos com matrizes de controle e sustentação de liberação, devido à sua compatibilidade com vários fármacos. Porém, quando a EC se encontra em menor proporção que o PVP, a camada hidrofílica do PVP pode precisar de um menor intervalo de tempo para estabelecer um perfil de concentração nas amostras, resultando em um efeito de ruptura em estudos de dissolução. Desta forma, a proporção entre estes polímeros na formulação, deve ser levada em consideração (ARORA; MUKHERJEE, 2002).

A adição de PVP em um filme de EC pode levar a uma alteração na transparência dos filmes, isto quando o PVP for o de maior massa molar. Essa associação também permite ao filme um maior valor de módulo de elasticidade, resistência à tração e a punção (CHAN; ONG; HENG, 2005). Já quando utilizado na camada de revestimento de EC em pellets, possui a capacidade de formação de poros, aumentando a solubilidade do fármaco, podendo alterar o perfil de liberação entre as ordens (YANG et al, 2014).

A reação de intercalação de PVP e EC com diferentes argilas, resulta na produção de materiais com novas propriedades, desde matriz de liberação sustentada, dissolução aprimorada à materiais de revestimento para administração oral. Esses materiais também demonstraram mudanças significativas na microestrutura, produzindo um nanocompósito real (VILLAÇA et al, 2014).

Como exemplos de utilização dos polímeros PVP e EC na formação de uma blenda polimérica, Chattopadhyay (2015) apresentou a possibilidade da associação de PVP e EC para formação de um filme transdérmico, no qual permite a liberação de óleos essenciais com propriedades repelentes à mosquitos.

2.3.3 Técnicas de obtenção do filme mucoadesivo

Existem três técnicas conhecidas para o desenvolvimento de filmes de administração bucal: *solvent casting* (evaporação de solvente), *hot melt extrusion* (extrusão a quente) e tecnologia de impressão (FERNANDES, 2017).

No método *solvent casting*, Figura 11, um dos mais utilizados, principalmente devido ao baixo custo do processo e simplicidade da técnica, os polímeros e demais componentes da formulação, são misturados e dispersos em um ou mais solventes apropriados até obter uma mistura homogênea. Essa mistura é vertida em recipientes adequados e levados para secar em estufa, a temperatura ambiente ou liofilizados. A secagem também pode ser feita em equipamentos específicos para a preparação de filmes bucais (FERNANDES, 2017).

Alguns fatores como o tipo do solvente utilizado e as condições de evaporação (temperatura), exercem forte influência nas propriedades finais de filmes poliméricos. Um solvente é adequado para um polímero quando os valores dos parâmetros de solubilidade do solvente e do polímero forem semelhantes. Durante a evaporação do solvente, há um aumento da concentração da dispersão, assim, as forças intermoleculares, entre os segmentos das cadeias de uma molécula polimérica e também entre os segmentos das cadeias das moléculas poliméricas da vizinhança, tornam-se cada vez mais eficazes e o filme resultante é formado por uma estrutura densa e

forte devido ao entrelaçamento das cadeias (MORALES, MCCONVILLE, 2011; FERNANDES, 2017).

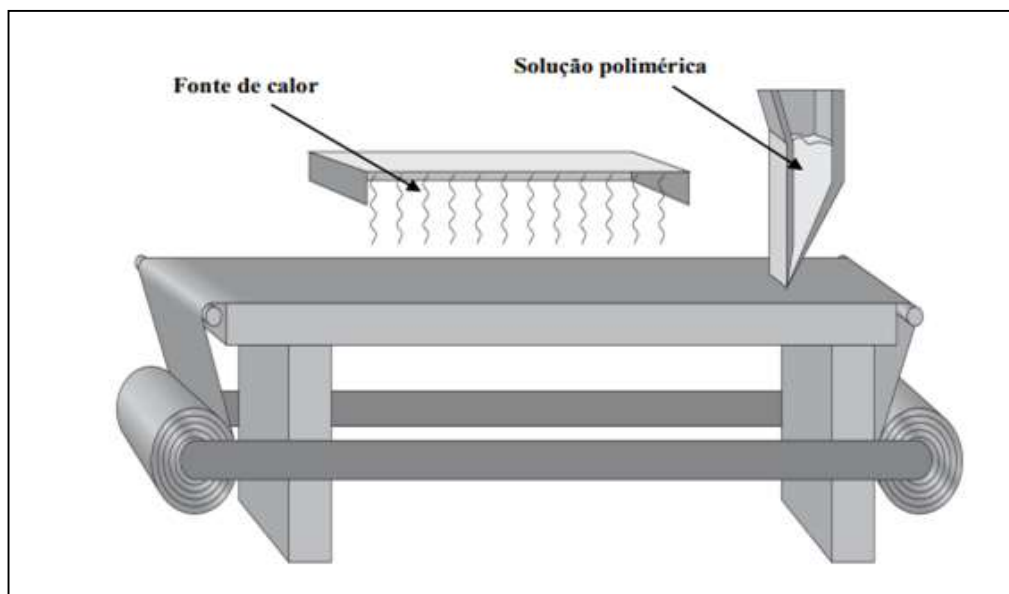


Figura 11. Representação de um equipamento de produção contínua de filmes pelo método *solvent casting* (FERNANDES, 2017).

Na técnica de *hot melt extrusion* as matérias-primas devem se deformar dentro do extrusor, por ação do calor, e solidificar após a saída. Neste procedimento todos os componentes do filme são misturados, fundidos e extrudados. Essa mistura é pressionada por dentro de uma matriz (orifício) e passa por rolos compressores obtendo a forma de um filme. Nessa técnica, a adição de plastificantes auxilia na obtenção de filmes mais finos e flexíveis por um período maior de tempo (PREIS, BREITKREUTZ, SANDLER, 2015; FERNANDES, 2017).

Trata-se de uma tecnologia muito usada na indústria dos plásticos e polímeros e apresenta como principal vantagem a ausência de solventes em seu processo, tornando-se mais rápido e seguro. Entretanto, para esta técnica, os insumos da formulação, devem ser termicamente estáveis em aplicação de calor, limitando um pouco as opções (ANDREWS, 2008; MORALES, MCCONVILLE, 2011; FERNANDES, 2017).

O método de *print technologies* utiliza jatos de tinta contendo o ativo já dissolvido previamente em uma solução adequada as características necessárias para a impressão. O fármaco pode ser impresso em filmes

anteriormente preparados pelo método de *solvent casting* ou por *hot melt extrusion* (FERNANDES, 2017).

Uma das vantagens desta última tecnologia é que o agente ativo não participa de todo o procedimento de preparo do filme dificultando possíveis processos de degradação do fármaco. Além disso, não é necessário que o fármaco utilizado tenha alta resistência térmica. Além disto, nesta técnica é possível utilizar baixas concentrações do IFA (FERNANDES, 2017).

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver filme farmacêutico mucoadesivo de administração bucal, visando à liberação modificada do hidrocloridrato de tramadol.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o insumo farmacêutico ativo quanto a sua qualidade.
- Obter filmes mucoadesivos de administração bucal contendo hidrocloridrato de tramadol;
- Avaliar os filmes obtidos quanto às características macroscópicas e microscópicas;
- Avaliar as propriedades mucoadesivas dos filmes;
- Determinar o índice de intumescimento dos filmes;
- Determinar o perfil de liberação *in vitro* do fármaco a partir das formulações;
- Determinar as características mecânicas dos filmes;
- Avaliar a transmissão de vapor através das formulações;
- Validar o método de determinação do teor de TrHC e determinar o teor nos filmes;
- Avaliar o perfil de liberação *in vitro* do TrHC a partir das formulações.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 EQUIPAMENTOS

- Agitador magnético - Lab disc - Ika® (Breisgau, Alemanha);
- Agitador magnético com aquecimento - Fisatom® (São Paulo, Brasil);
- Analisador de textura TA-XTPlus - T.A. Instruments® (Londres, Reino Unido);
- Analisador térmico Q50 (DSC) e Q50 (TG) - T.A. Instruments® (Londres, Reino Unido);
- Balança analítica AUW220D – Shimadzu® (Tóquio, Japão);
- Balança semianalítica BK660 – GEHAKA® (São Paulo, Brasil);
- Células de difusão de Franz modificadas;
- Difrator de Raio Laser - Malvern Mastersizer 2000 (Londres, Reino Unido);
- Espectrofotômetro UV-Vis UV 1800 PC – Shimadzu® (Tóquio, Japão);
- Espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier Lambda 19 – Perkin- Elmer® (Massachusetts, EUA);
- Estufa de ar circulante 400ND – Nova Ética® (São Paulo, Brasil);
- Membrana de acetato de celulose - Sigma-Aldrich® (São Paulo, Brasil);
- Paquímetro ZAAS PrEC, ision – AMATOOLS® (Piracicaba, Brasil);
- Placas de Petri (90x15 mm);
- Ponto de fusão digital PF1500 - GEHAKA® (São Paulo, Brasil);
- Utensílios laboratoriais.

4.2 MATÉRIAS-PRIMAS

- Acetona grau analítico - Merck® (São Paulo, Brasil);
- Ácido acético anidro - Merck® (São Paulo, Brasil);
- Ácido clorídrico 10 g/L - Vetec® (Duque de Caxias, Rio de Janeiro);
- Ácido perclórico 0,1M - Merck® (São Paulo, Brasil);
- Água Purificada - Evoqua® (Pensilvânia, EUA);
- Água ultra-purificada - Evoqua® (Pensilvânia, EUA);
- Anidrido acético - Merck® (São Paulo, Brasil);
- Brometo de potássio - Merck® (São Paulo, Brasil);
- Etilcelulose Dispersão Aquosa - Surelease® (São Paulo, Brasil);
- Hidrocloridrato de tramadol - Cadila Healthcare Limited (Gujarat, Índia)

- Metanol grau analítico - Merck® (São Paulo, Brasil);
- Metenamina - Merck® (São Paulo, Brasil);
- PVA (álcool polivinílico) - Neon® (São Paulo, Brasil) - 98% GH;
- PVP (polivinilpirolidona) - Labsynth® (São Paulo, Brasil);
- Sulfato de hidrazina - Merck® (São Paulo, Brasil).

4.3 CARACTERIZAÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

4.3.1 Determinação da solubilidade

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 100,0 mg de TrHC, adicionou-se 0,1 mL de metanol P.A. e agitou-se até a dissolução. Para a determinação da solubilidade do fármaco em acetona (P.A.), utilizou-se um béquer de 250 mL, pesou-se 10,0 mg de TrHC, adicionou-se 10 mL de acetona e agitou-se até a dissolução. Quando a dissolução não ocorreu, foram adicionados pequenos volumes do solvente especificado até que a dispersão molecular tenha ocorrido. Na sequência, considerando a quantidade utilizada de solvente, foi determinada a solubilidade de acordo com o Quadro 3.

Quadro 3 - Relação entre o volume de solvente utilizado para dissolução da amostra de fármaco e a solubilidade no solvente testado (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018)

Termo descritivo*	Volume de solvente
Muito solúvel	Inferior a 0,1 mL
Facilmente solúvel	de 0,1 a 1 mL
Solúvel	de 1 a 3 mL
Ligeiramente solúvel	de 3 a 10 mL
Pouco solúvel	de 10 a 100 mL
Muito pouco solúvel	de 100 a 1000 mL
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Superior a 1000 mL

* Referente a 100,0 mg da amostra

4.3.2 Avaliação da aparência da solução do fármaco

Preparou-se uma solução de TrHC pesando-se 1,0 g de fármaco e dissolveu-se em 15 mL de água purificada, utilizando um béquer de 50 mL. Transferiu-se o conteúdo para um balão volumétrico de 20 mL, completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

4.3.2.1 Limpidez da solução

A suspensão opalescente primária foi preparada pela transferência de 25 mL da solução de hidrazina (1 g de sulfato de hidrazina para 100 mL de água purificada) para o balão volumétrico de 100 mL contendo a solução de metenamina (2,5 g de metenamina 25 mL de água purificada). Agitou-se e deixou em repouso por 24 horas. A solução padrão foi preparada pela transferência de 15 mL da suspensão opalescente primária para um balão volumétrico de 1000 mL, completou-se o volume com água e agitou-se (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

A suspensão de referência foi preparada pela dispersão de 2,5 mL da solução padrão para um balão volumétrico de 50 mL, completou-se o volume com água purificada e homogeneizou-se. Transferiu-se uma porção da solução amostra, preparada conforme descrito anteriormente, para um tubo de Nessler com diâmetro interno entre 15 e 25 mm, obtendo-se aproximadamente 4 cm de profundidade (de solução). Transferiu-se o mesmo volume da suspensão de referência, similar ao utilizado para a solução amostra. Cinco minutos após o preparo da suspensão de referência, comparou-se as soluções, sob luz difusa, verticalmente contra fundo escuro. A difusão da luz ficou de tal forma que a suspensão referência foi facilmente distinguida de um tubo contendo o mesmo volume de água purificada (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

4.3.2.2 Cor da solução

Para o preparo da solução teste, transferiu-se um volume da solução amostra suficiente para atingir a altura de 40 mm de tubo de comparação com diâmetro interno de 15 a 25 mm. A solução padrão foi preparada pela transferência de 3,0 mL da solução amarela; 3,0 mL da solução vermelha e 2,4 mL da solução azul para um balão volumétrico de 10 mL, completando o volume

com ácido clorídrico 10 g/L e homogeneizou-se. Transferiu-se 1 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL completando o volume com ácido clorídrico 10 g/L. Transferiu-se o volume de solução padrão suficiente para atingir a altura de 40 mm de tubo de comparação com diâmetro interno de 15 a 25 mm. Examinou-se os tubos verticalmente contra um fundo branco e sob a luz difusa (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

4.3.3 Análise granulométrica

A análise do tamanho de partícula do TrHC foi realizada no equipamento de difração de raio laser da marca Malvern[®], modelo Mastersizer 2000, com módulo de análises via seca Sciroco 2000, que permite análises na faixa granulométrica de 0,4 a 2000 μm . A análise foi realizada pela introdução de aproximadamente 40 g da amostra de TrHC no equipamento sem tratamento prévio (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

4.3.4 Determinação do ponto de fusão do TrHC

Em uma lamínula de vidro espalhou-se, com auxílio de uma espátula, uma quantidade de amostra de TrHC suficiente para cobrir o centro da lamínula. Colocou-se em cima da lamínula outra lamínula e levou-se no equipamento de ponto de fusão. Quando a amostra fundiu, observou-se e anotou-se a temperatura (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

4.3.5 Análise do fármaco por espectroscopia de infravermelho (IV)

Misturou-se intimamente em gral a amostra ou o padrão de TrHC com brometo de potássio, ambos dessecados, na proporção de 1% (m/m) de amostra em brometo de potássio. Prensou-se a pastilha de forma homogênea e translúcida. Realizou-se a varredura em infravermelho médio (comprimento de onda de 4000 a 650 cm^{-1}). Configurou-se o equipamento para 45 escaneamentos e resolução de 2,0 (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

4.3.6 Determinação do teor

Pesou-se 180,0 mg da amostra em um erlenmeyer de 125 mL, dissolveu-se em 25 mL de ácido acético anidro e adicionou-se 10 mL de anidrido acético. Titulou-se com solução padrão de ácido perclórico 0,1 M, determinando o ponto

final da titulação por potenciometria. Preparou-se um branco para as correções necessárias. Cada 1,0 mL de ácido perclórico 0,1 M é equivalente a 29,98 mg de $C_{16}H_{26}ClNO_2$. Assim, calculou-se o teor da amostra, em matéria ativa e base anidra, pelas Equações 1 e 2 (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018):

$$Teor_{MA} = \frac{(Vg - B) \times Fc \times 29,98 \times 100}{ma} \quad (1)$$

$$Teor_{BA} = \frac{Teor_{MA} \times 100}{100 - \%H_2O} \quad (2)$$

Onde:

Teor MA= teor da amostra calculado em matéria ativa

Vg e *B*= respectivos volumes de solução titulante gastos pela amostra e pelo branco, dados em mL

Fc= fator de correção da solução titulante

ma= massa da amostra (mg)

Teor BA= teor da amostra calculado em base anidra

%H₂O= porcentagem de água presente na amostra

4.4 PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES OBTIDAS PELO DESENHO FATORIAL

Com base nos resultados observados nos ensaios preliminares, foi proposto um desenho fatorial de 2^3 com duas repetições no ponto central (Quadro 4).

Quadro 4 - Planejamento experimental 2³, com repetição no ponto central, utilizado no desenvolvimento dos filmes compostos por álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) e etilcelulose (EC).

Formulação	Variáveis independentes (%)			%
	X ₁	X ₂	X ₃	TrHC
F1	-1	-1	-1	10
F2	-1	-1	1	10
F3	1	-1	-1	10
F4	1	-1	1	10
F5	-1	1	-1	10
F6	-1	1	1	10
F7	1	1	-1	10
F8	1	1	1	10
F9	0	0	0	10
F10	0	0	0	10
Fator	-1	0	1	
X ₁ (PVA, g)	0,5	0,6	0,7	-
X ₂ (PVP, g)	0,1	0,2	0,3	
X ₃ (EC, g)	0,125	0,15	0,175	

As formulações de F1 à F10 foram preparadas utilizando a técnica de evaporação de solvente, sendo preparadas da mesma maneira, porém cada uma considerando as respectivas proporções de polímeros conforme desenhado no planejamento experimental.

Para o preparo dos filmes, pesou-se a quantidade respectiva de PVA e adicionou-se em um béquer de vidro contendo 20 mL de água purificada quente (70 a 100 °C), sob agitação magnética. Pesou-se a quantidade respectiva de PVP e adicionou-se em um béquer de vidro contendo 5 mL de etanol P.A., sob agitação em temperatura ambiente. Pesou-se a quantidade respectiva de EC Surelease® e adicionou-se em um béquer de vidro contendo 2 mL de água purificada, sob agitação em temperatura ambiente. Em seguida, pesou-se a respectiva quantidade de TrHC e adicionou-se em um béquer de vidro contendo 2 mL de água purificada, sob agitação em temperatura ambiente. Verteu-se a

solução de TrHC no béquer contendo a dispersão de PVA (após esfriar), sob agitação por 5 min. Após, verteu-se a solução de EC Surelease® no béquer contendo a dispersão de PVA com TrHC, sob agitação por 10 min. Em seguida, verteu-se a dispersão de PVP no béquer contendo a dispersão de PVA com TrHC e EC, sob agitação por 10 min. Colocou-se a solução final em uma placa de Petri deixando secar por 4 horas na estufa a 50 °C.

Após a secagem das formulações, quando foi obtido filme, os mesmos foram retirados do molde (placa de Petri), acondicionados em filme de PVC e/ou em papel alumínio e, posteriormente, mantidos em dessecador até as análises posteriores.

4.5 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

Os filmes farmacêuticos mucoadesivos obtidos foram avaliados quanto à flexibilidade, integridade, homogeneidade, cor, presença de bolhas e adesividade ao tato.

4.6 DETERMINAÇÃO DE ESPESSURA E MASSA

Utilizando um paquímetro, foram realizadas medidas de espessura de cada uma das amostras em cinco pontos aleatórios. Além disso, três amostras de 100 mm² de cada uma das formulações, previamente secas em estufa (40 °C durante 20 h), foram pesadas em balança analítica. Todas as análises foram realizadas em três replicatas (CAO; YANG; FU, 2009; DESHMANE et al., 2009). A partir dessas medidas, foi determinada a densidade dos filmes utilizando a Equação 3:

$$\rho = \frac{m}{A.h} \quad (3)$$

Onde:

ρ = densidade dos filmes (g/mL)

m = massa de cada amostra de filme com aproximadamente 100 mm² de área superficial (g)

A = área superficial de cada amostra de filme - aproximadamente 100 mm²

h = espessura de cada amostra de filme (mm)

4.7 ANÁLISES TÉRMICAS

4.7.1 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As análises de calorimetria diferencial de varredura (*Differential scanning calorimetry* – DSC) foram realizadas em um equipamento Instruments® DSC-50, com massa inicial de aproximadamente 6 mg da amostra utilizando porta amostra de alumínio, com fluxo de nitrogênio de 50 mL/min. A faixa de temperatura foi de 0 – 500 °C com razão de aquecimento de 10 °C/min. O equipamento foi calibrado com padrões zinco e índio (BUNHAKA et al. 2015).

4.7.2 Termogravimetria (TGA)

As análises termogravimétricas foram realizadas em aparelho Instruments® TGA-50 usando aproximadamente 6 mg das amostras dos filmes isolados, em porta amostra de platina numa atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min, num intervalo de temperatura de 25-300 °C com razão de aquecimento de 10 °C/min (BUNHAKA et al. 2015).

4.8 AVALIAÇÃO MECÂNICA

4.8.1 Determinação da resistência a dobra

A amostra foi dobrada repetidamente sobre um mesmo local até que ocorresse a quebra ou chegasse a um número de 300 dobras. O número de vezes que o filme pode ser dobrado na mesma parte sem quebrar demonstrou o valor de resistência à dobra. Três repetições de cada amostra foram testadas (DESHMANE et al., 2009).

4.8.2 Determinação da tensão e alongação

Os filmes foram avaliados quanto a tensão, força necessária para rompimento, e alongação, distância máxima percorrida até rompimento da amostra, em analisador de textura modelo TA-XTplus. As amostras foram cortadas em 50 mm de comprimento e 10 mm de largura, ficando 15 mm de cada extremidade do filme em contato com as provas do aparelho, sendo assim 20 mm ficaram expostos. No decorrer do teste, uma das garras ficou fixa a base imóvel e a outra ao braço móvel que se movimentou a uma velocidade de 2 mm/s até rompimento da amostra. A tensão e alongação foram calculadas por meio das Equações 4 e 5, respectivamente (VERMA, CHATTOPADHYAY,

2012). O módulo de Young foi calculado a partir da equação da reta do início da curva e também foi obtido o valor de tensão máxima sofrida pelo filme e o valor de ruptura. Três replicatas de cada formulação foram testadas.

$$T = \frac{F}{A} \quad (4)$$

$$E = \frac{\Delta L \cdot 100}{20 \cdot A} \quad (5)$$

Onde:

T = tensão de rompimento (N/mm²)

F = Força para rompimento (N)

A = Área transseccional do filme (mm²)

E = Elongação (%/mm²)

ΔL = Distância percorrida até rompimento (mm)

4.9 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO

Os filmes foram cortados com área superficial de aproximadamente 100 mm². Em seguida, foram colocados em placa de Petri para secagem em estufa a 40° C por aproximadamente 20 h até peso constante. As amostras secas foram pesadas e imediatamente submersas em recipiente contendo água purificada. Em 60 s as amostras foram pesadas. Antes de cada determinação da massa, o excesso de água em cada amostra foi retirado. Para o cálculo do índice, a Equação 6 foi utilizada. Para cada amostra foram analisadas três replicatas (AMNUAIKIT et al., 2005; NESSEEM; EL-HOUSENY, 2011).

$$Ii\% = \frac{(Pi - Ps) \cdot 100}{Ps} \quad (6)$$

Onde:

Ii% = Índice de intumescimento (%; m/m);

Pi = Peso do filme intumescido (g);

Ps = Peso do filme seco (g).

4.10 AVALIAÇÃO *IN VITRO* DAS PROPRIEDADES MUCOADESIVAS

A avaliação das propriedades mucoadesivas das formulações foi realizada utilizando um analisador de textura TA-XTplus no modo de tensão, utilizando método de destacamento, onde avaliou a força necessária para remover a formulação a partir do contato de mucosa bucal suína, conforme esquema desenhado na Figura 12.

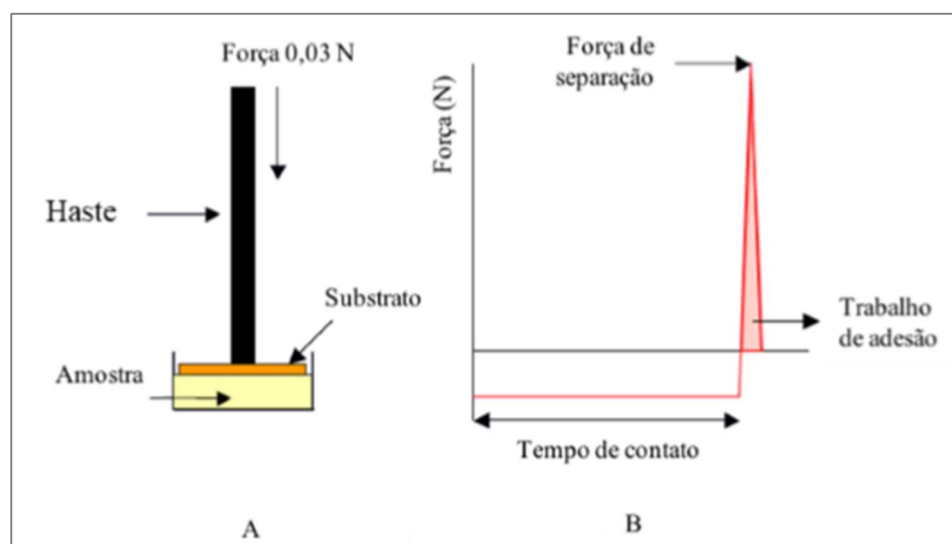


Figura 12. Desenho esquemático do ensaio de mucoadesão: (A) imagem representativa do aparato; (B) gráfico típico do tempo *versus* força necessária para remoção do disco de mucina a partir da formulação (BRUSCHI et al., 2006).

A mucosa bucal foi obtida por dissecação em suínos jovens, albinos e recém-abatidos obtidos em abatedouro local. Para o preparo, o flocinho de suíno foi armazenado em salina e aberto para retirada da mucosa oral que dissecada foi mantida a 0 °C, em salina para posterior uso. Antes da realização do método, uma padronização dos parâmetros instrumentais do equipamento foi realizada relativa às formulações semissólidas, de modo que as respostas obtidas foram passíveis de comparação.

O substrato mucoso suíno foi fixado horizontalmente na extremidade inferior da ponteira de análise de perfil de textura. Na temperatura de 25 °C, uma amostra da formulação, previamente acondicionada em frasco de vidro cilíndrico e raso, foi colocada sobre a ponteira analítica, a qual foi abaixada até que a mucosa suína entrasse em contato com a superfície da amostra. Instantaneamente, uma força para baixo de 0,03 N foi aplicada por um tempo

definido de 30 s para assegurar o contato íntimo entre a mucosa suína e a amostra. A ponteira então se elevou com uma velocidade constante de 10,0 mm/s e a força necessária para remover a mucosa suína da superfície da formulação foi determinada como o valor resultante da curva força pelo tempo (BRUSCHI et al., 2006). Para todas as formulações, as medidas foram realizadas em três replicatas.

4.11 DETERMINAÇÃO DA TRANSMISSÃO DE VAPOR DE ÁGUA

Em frascos de vidro âmbar, foram adicionados 10,0 mL de água purificada. À cúpula destes foi fixado o filme de espessura e área superficial conhecida. O conjunto (frasco, água e filme) foi pesado no tempo zero e armazenado em dessecador contendo sílica gel. Nos tempos de 0, 1, 2, 3, 4 e 5 dias os conjuntos foram pesados. A transmissão por vapor de água (TVA) foi calculada pela Equação 7. Foram realizadas três determinações para cada formulação (GOODMAN, 1962).

$$TVA = \frac{m}{t \cdot A} \quad (7)$$

Onde:

TVA = Transmissão de vapor de água;

m = massa de água transmitida (g);

t = tempo (h)

A = área de abertura da cúpula (mm²).

4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS FORMULAÇÕES

Os efeitos de cada componente polimérico (PVA, PVP e EC) na formulação foram estatisticamente avaliados utilizando análise de variância (ANOVA) de três vias. O teste *post hoc* de Tukey foi utilizado para avaliar as diferenças significativas. Um nível de significância de $p < 0,05$ foi considerado e utilizou-se o software Statistica 10,0® (StatSoft Company, Tulsa, OK, EUA). Todas as avaliações acima foram utilizadas para as análises mecânicas de tensão e alongação e para o teste de mucoadesão, com o objetivo de auxiliar na definição das melhores formulações, para seguimento no projeto.

4.13 VALIDAÇÃO ANALÍTICA DE TEOR DE TRHC POR ESPECTROFOTOMETRIA-UV/VIS

O método analítico proposto foi validado de acordo com as diretrizes do *International Conference on Harmonisation* (ICH) determinando os seguintes parâmetros: Especificidade, linearidade, limite de detecção (LOD), limite de quantificação (LOQ), precisão, exatidão e robustez. Em todos os casos, um valor de $p < 0,05$ foi considerado para denotar significância, e utilizado o software Statistica 8.0® (StatSoft Company, EUA) (ICH, 2006). O sistema UV consistia em um espectrofotômetro de varredura UV-Vis UV1800 PC, Shimadzu, com cubetas de quartzo de 10 mm.

4.13.1 Preparo das amostras

As soluções estoques de TrHC foram preparadas em concentrações de 200 µg/mL em água ultra purificada e mantidas a 4°C. As soluções padrões de trabalho foram preparadas a partir da diluição das soluções estoques na faixa de concentração de 10 a 100 µg/mL utilizando como solvente a água ultra purificada.

Foram preparadas sete concentrações diferentes de soluções de TrHC com as soluções padrão de trabalho, sendo as escolhidas para a curva de calibração 5, 10, 35, 45, 65, 85 e 100 µg/mL. Estas foram preparadas por diluição de diferentes volumes da solução estoque a um volume constante de água ultra-purificada. Os espectros de absorvância em UV foram registrados frente a água ultra purificada como substância de referência, utilizando espectrofotômetro UV-Vis.

Uma solução mãe foi preparada e a partir dela, as soluções seriadas nas concentrações acima. Estas foram analisadas em UV-Vis (scan) para a obtenção do espectro e do pico da banda de absorção no comprimento de onda utilizado de 271 nm. O valor de absorvância das soluções de TrHC foi determinado com uma largura de fenda fixa de 5 nm entre as faixas de comprimento de onda de 200-800 nm.

4.13.2 Especificidade

A avaliação da especificidade do método foi determinada pelo espectro de absorção de UV do TrHC o qual foi obtido analisando a varredura dos espectros da solução padrão.

4.13.3 Linearidade

A linearidade do método foi determinada por meio da obtenção da curva de análise do TrHC. Para a obtenção curva de analítica (curva de calibração) foram realizadas três replicatas para cada filme, com diluições de 5,0; 10,0, 35,0; 45,0; 65,0; 85,0 e 100 µg /mL. A curva analítica obtida pelas determinações foi utilizada para o cálculo da regressão linear e obtenção da equação da reta (curva de análise), coeficiente de correlação, inclinação da reta, intercepto do eixo y, análise de resíduos e análise da falta de ajuste.

4.13.4 Limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ)

O limite de detecção foi calculado de acordo com a Equação 8.

$$\text{LOD} = \frac{\sigma \cdot 3}{S} \quad (8)$$

Onde:

σ = Erro padrão do intercepto (coeficiente linear);

S = Coeficiente angular.

O limite de quantificação foi calculado de acordo com a Equação 9.

$$\text{LOQ} = \frac{\sigma \cdot 10}{S} \quad (9)$$

Onde:

σ = Erro padrão do intercepto (coeficiente linear);

S = Coeficiente angular.

4.13.5 Intervalo

Para a determinação do intervalo foi utilizada a faixa linear entre os limites superior e inferior, considerando o limite de quantificação.

4.13.6 Exatidão

A exatidão foi determinada pela diferença entre a concentração teórica ($\mu\text{g/mL}$) e o valor encontrado para cada solução das concentrações já conhecidas. As análises foram realizadas em triplicatas e as porcentagens de recuperação foram calculadas de acordo com a Equação 10.

$$\text{Exatidão} = \frac{C_{\text{exp}}}{C_{\text{teórica}}} \times 100$$

(10)

Onde:

C_{exp} = Concentração experimental média;

$C_{\text{teórica}}$ = Concentração teórica.

4.13.7 Precisão

A precisão foi avaliada para cada solução das concentrações já conhecidas, verificando a repetibilidade dos resultados quando analisados no mesmo dia (intra-dia) pelo mesmo analista, em dias diferentes (inter-dia), dois dias consecutivos) pelo mesmo analista e no mesmo dia (intra-dia) por analistas diferentes e os resultados foram reportados em desvio padrão relativo (CV%).

4.13.8 Robustez

A robustez do método foi determinada pela avaliação das soluções das concentrações já conhecidas nos comprimentos de onda (λ) 268, 271 e 274 nm.

4.14 TEOR DE TRHC NAS FORMULAÇÕES

Uma massa de 0,002 g de filme contendo cerca de 20 $\mu\text{g/mL}$ de TrHC foi pesada e adicionadas em um béquer com 5,0 mL de água ultra purificada, deixando a amostra se dispersar totalmente. Na sequência, a dispersão foi vertida quantitativamente para um balão volumétrico de 10,0 mL e o volume foi

completado. Um volume de 3,0 mL de amostra diluída foi analisado em espectrofotômetro-UV/VIS no comprimento de onda de $\lambda = 271$ nm (KUÇUK, KADIOGLU, 2004). Considerando as diluições realizadas e a equação da curva analítica previamente obtida e válida, o conteúdo do agente biologicamente ativo contido na formulação foi determinado em % (m/m).

4.15 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* DO TRHC A PARTIR DAS FORMULAÇÕES

Os perfis de liberação dos filmes selecionados foram obtidos utilizando um aparato baseado em células de Franz com modificações (DE SOUZA FERREIRA et al., 2014). O aparelho consiste de uma célula de vidro, com formato circular, com capacidade total de 50 mL e controle de temperatura, por meio de banho termostático. Foi utilizado um volume de 20 mL de água purificada, como solução receptora para garantir uma condição *sink* (BRUSCHI, 2006), e temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C, sob agitação constante, utilizando-se membrana de acetato de celulose (com *cut-off* ou abertura de poros para massa molares menores ou iguais a 12.400) como suporte. Essa membrana foi deixada em repouso em água ultra purificada por, no mínimo, 10 h. O tempo de ensaio foi de 6 h para todos os filmes, com coleta de 2,0 mL nos tempos de 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h e 6 h. O volume coletado foi repostado com água ultra purificada logo após sua retirada. Todos os ensaios foram realizados em seis replicatas. O teor de TrHC foi previamente determinado pelo método espectrofotométrico já descrito e validado anteriormente. Para a análise dos filmes, amostras de aproximadamente 2 mg foram testadas. Também foi avaliado o perfil de dissolução do TrHC livre, utilizando 3 mL de uma solução contendo 200 µg/mL de TrHC (total de 600 µg), visando avaliar a interferência da metodologia na transferência de massa do IFA para o meio de dissolução. Todas as análises foram realizadas em triplicatas para cada formulação.

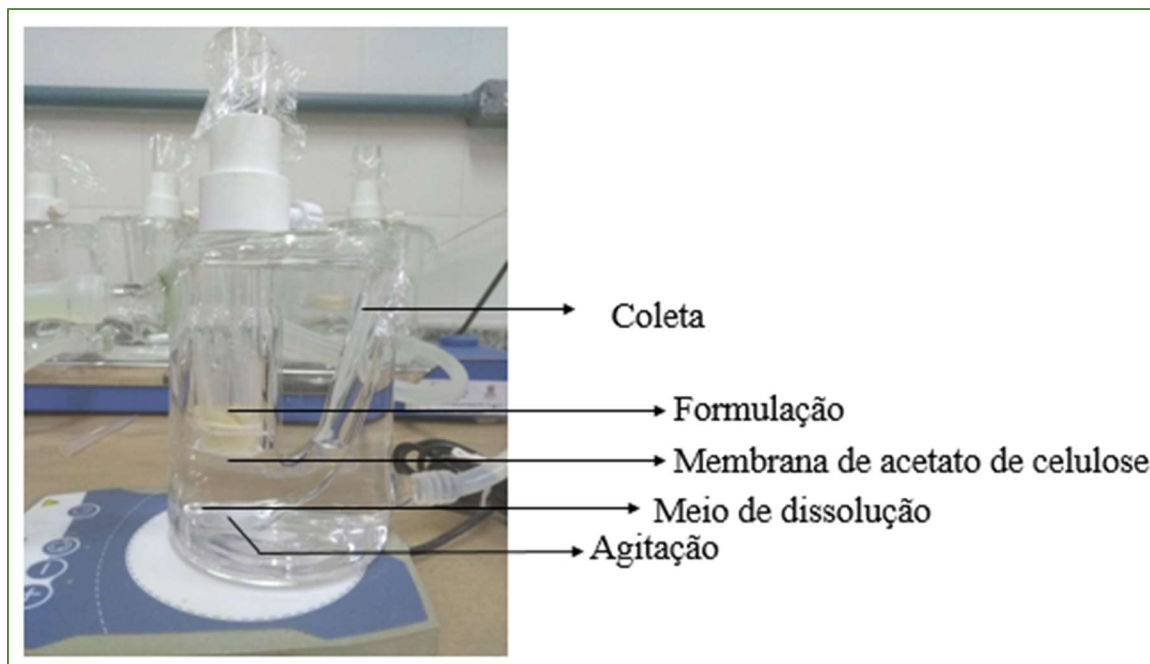


Figura 13. Representação do aparato modificado baseado em células Franz.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Os resultados obtidos nas análises do controle de qualidade do TrHC estão apresentados na Tabela 1. O TrHC foi facilmente solúvel em água e metanol, e muito pouco solúvel em acetona, concordando com a literatura (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

A solução amostra foi considerada límpida, pois apresentou a mesma aparência da água, ou seja, a sua opalescência não foi mais intensa que a observada na suspensão de referência (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

A solução amostra também foi incolor, pois apresentou a mesma aparência do mesmo volume de água contido em um tubo de comparação similar ao da amostra, ou apresenta coloração menos intensa que a da solução padrão (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

A análise granulométrica mostrou que as partículas da amostra de TrHC apresentaram tamanho entre 100 e 200 μm em 90% da amostra, estando dentro da especificação. O ponto de fusão ficou entre 180,0 e 184,0 $^{\circ}\text{C}$ também atestou a conformidade da amostra de TrHC (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

O espectro da amostra apresentou máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro do padrão. O teor ficou entre 99,00 e 101,00 %, calculado em base anidra, ou de 98,51 a 101,00% calculado em matéria ativa, apresentando-se em concordância com a literatura (FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2018).

Tabela 1 - Resultados obtidos no controle de qualidade do TrHC

Análise	Unidade	Limite Inferior	Limite Superior	Resultado
Solubilidade	-	-	-	Aprovado
Aparência da solução (limpidez)	-	-	-	Aprovado
Aparência da solução (cor)	-	-	-	Aprovado
Tamanho de partícula (D90)	µm	100	200	163
Ponto de fusão	°C	180	184	182
Espectrofotometria	-	-	-	Aprovado
Doseamento	%	99,0	101,0	99,9
Teor ativo	-	-	-	99,65

Como demonstrado nos resultados obtidos, a amostra de TrHC apresentou-se dentro dos parâmetros desejáveis e portanto, pôde ser utilizada para o desenvolvimento dos filmes.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES DO DESENHO FATORIAL.

5.3 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

Inicialmente, foram avaliadas as características macroscópicas dos filmes, considerando flexibilidade, integridade, homogeneidade (partes finas e grossas), opacidade (devido presença de EC), presença de bolhas pequenas nas partes mais espessas do filme, pouca adesividade inicial ao tato, a qual aumentava-se com tempo de contato na pele.

Todas essas características variavam a intensidade entre as formulações. Todos os filmes ficaram flexíveis e íntegros. Os filmes com a maior quantidade de EC (17,5%) apresentaram maior quantidade de bolhas, assim como maior opacidade, além de maior rigidez. Para melhores resultados, é aconselhável que a EC esteja presente em até 15 % na formulação, para evitar sedimentação do material e formação de bolhas (VESEY, 2011; COLORCON, 2016). A presença de bolhas e sedimentação podem ser observadas na Figura 14.

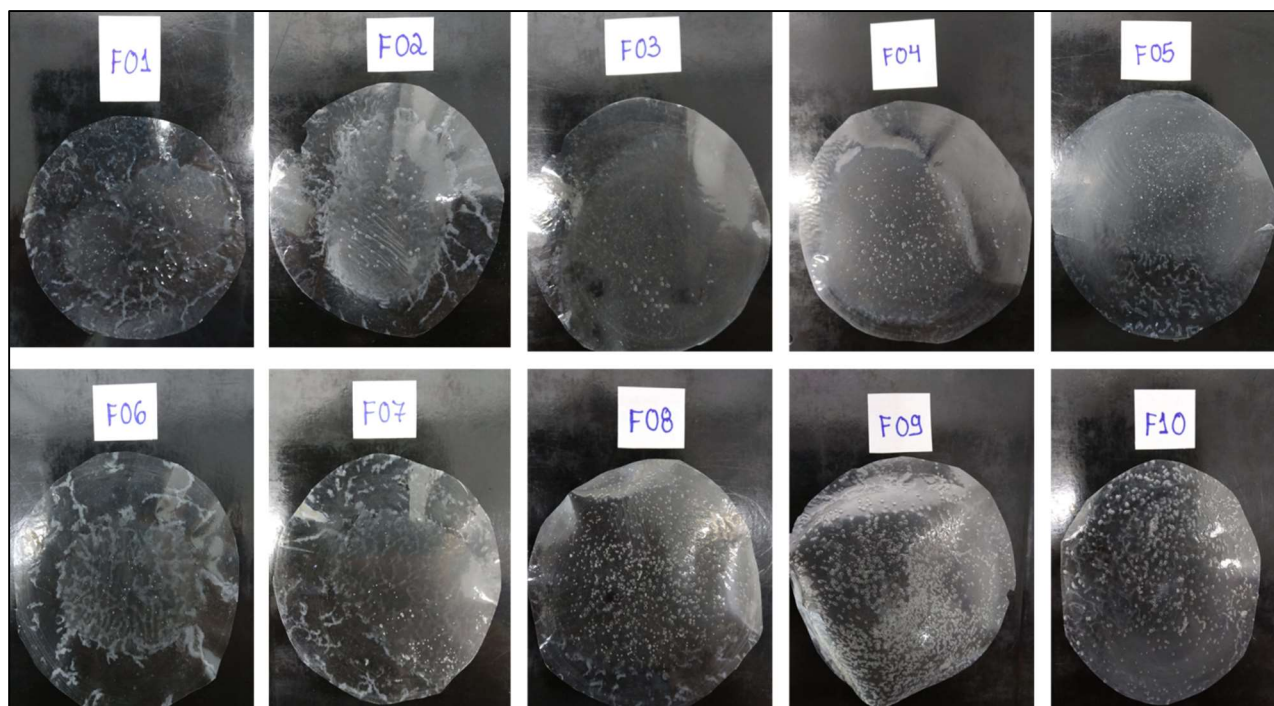


Figura 14. Aspecto macroscópico dos filmes.

Já os filmes com a maior concentração de PVP, devido a sua característica de intumescimento em meio aquoso, com capacidade de reter mais de 0,5 mol de água por mol de polímero, apresentaram-se mais maleáveis com maior adesividade ao tato, a qual aumentava com a aplicação de calor corporal (ABDELRAZEK et al, 2010).

5.4 DETERMINAÇÃO DE ESPESSURA E MASSA

A Tabela 2 apresenta os valores de espessura, massa e densidade. Os dois últimos parâmetros não foram estatisticamente diferentes ($p > 0,05$). Em contrapartida a espessura demonstrou resultados estatisticamente significativos, possivelmente devido a variação da quantidade de polímeros. Todos os filmes apresentaram valores de densidade próximos, variando de 0,00014 a 0,00021 g/mm \pm s, sendo este último valor o filme com maior concentração de todos os polímeros, mostrando que a densidade dos polímeros não foi influenciada pelas proporções utilizadas, indicando que houve reprodutibilidade e uniformidade no processo de preparação dos filmes.

Tabela 2 - Resultados de espessura, massa e densidade dos filmes

Formulação	Espessura (mm ± s)	Massa (g ± s)	Densidade (g/mm ± s)
F1	0,11500 ± 0,05263	0,01435 ± 0,00690	0,00014 ± 0,00007
F2	0,18275 ± 0,08176	0,01610 ± 0,00748	0,00016 ± 0,00007
F3	0,11750 ± 0,05857	0,01550 ± 0,00706	0,00016 ± 0,00007
F4	0,15250 ± 0,06870	0,01658 ± 0,00748	0,00017 ± 0,00007
F5	0,13500 ± 0,06301	0,01658 ± 0,00743	0,00017 ± 0,00007
F6	0,15000 ± 0,07141	0,01818 ± 0,00831	0,00018 ± 0,00008
F7	0,16750 ± 0,07701	0,02005 ± 0,00898	0,00020 ± 0,00009
F8	0,17250 ± 0,07950	0,02148 ± 0,00962	0,00021 ± 0,00010
F9	0,10750 ± 0,04827	0,01440 ± 0,00648	0,00014 ± 0,00006
F10	0,11500 ± 0,05167	0,01478 ± 0,00663	0,00015 ± 0,00007

s: desvio padrão

5.5 ANÁLISES TÉRMICAS

Os métodos termo analíticos (DSC/TGA) avaliam as propriedades físicas de insumos e/ou de seus produtos em função da temperatura. Utilizando estas técnicas é possível avaliar múltiplas formas polimórficas, transições de fase pseudopolimórficas de uma entidade química singular e ponto de fusão da molécula (BUNHAKA et al., 2015).

5.5.1 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

A análise térmica de DSC permite identificar a presença de alterações estruturais nas amostras. Em polissacarídeos geralmente o evento térmico observado é um largo pico endotérmico, principalmente devido à quantidade de água adsorvida e ligada (BREDA, DUARTE, ASSIS, 2017).

Avaliando a curva individual de DSC para o PVA, observa-se sua fusão em um pico endotérmico pequeno com máximo em aproximadamente 176 °C (CABRAL, 2017). Para o PVP verificou-se um evento endotérmico pequeno entre 99 e 149,4°C devido à eliminação da água superficial, mantendo-se termodinamicamente estável a partir desta temperatura (TIBOLA, 2009).

Os resultados obtidos para os filmes podem ser observados nas Figuras 14 a 23. Verificou-se que os filmes não apresentaram picos endotérmicos significativos, possivelmente devido às interações entre os polímeros, as quais foram capazes de manter a estrutura dos polímeros.

5.5.2 Termogravimetria (TGA)

Na análise termogravimétrica, variações de massa com o aumento da temperatura, podem verificar a estabilidade térmica dos polímeros e do IFA (BREDA, DUARTE, ASSIS, 2017).

Quando se avalia o a perda de massa individual dos polímeros, o PVA inicia-se em aproximadamente 260 °C, porém apresenta uma queda muito pequena, demonstrando-se ser termicamente estável até 300 °C (CABRAL, 2017). Já o PVP apresenta pouca perda de massa na faixa de temperatura de 33,10 a 126,27 °C, seguido de um patamar de estabilidade até próximo de 279 °C (TIBOLA, 2009).

Nos resultados obtidos, observou-se semelhança no comportamento dos filmes, verificando que os filmes tiveram pouca perda de massa, sendo o F1 com a maior perda de 1,5953 mg (0,2 %) e os filmes F9 e F10 com as menores perdas, sendo 0,5335 (0,05%) e 0,5002 (0,05%), respectivamente. Observando as Figuras de 15 a 24, nota-se que os filmes mantiveram a sua estabilidade até o máximo da temperatura 300 °C, protegendo assim, o IFA frente a altas temperaturas.

Esses resultados corroboram com os encontrados na análise de DSC, demonstrando que os filmes apresentaram boa estabilidade nas condições utilizadas.

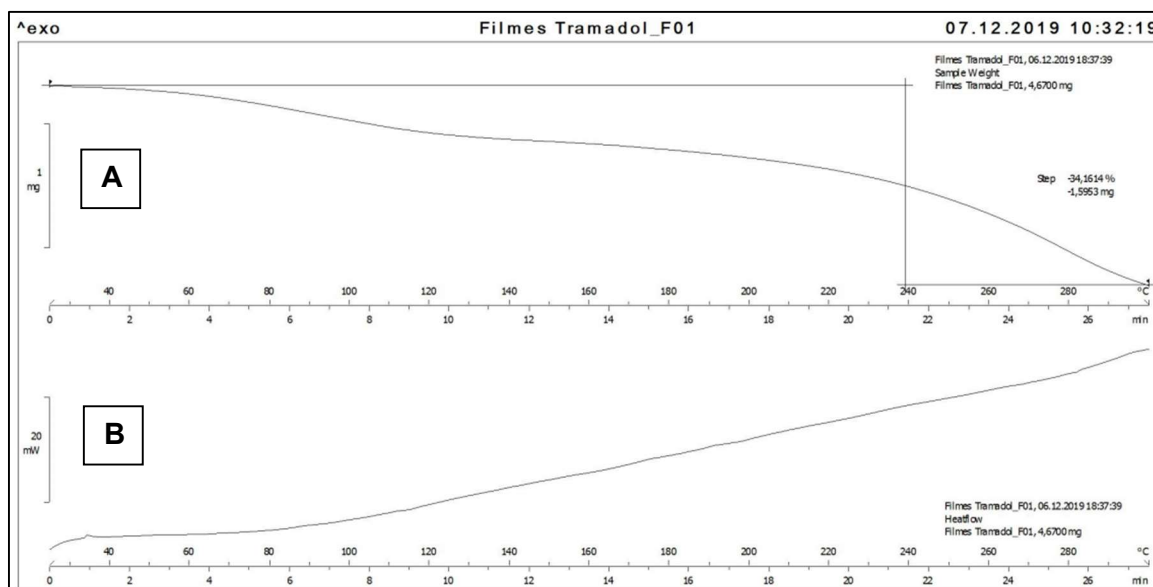


Figura 15. TGA (A) e DSC (B) do filme 1.

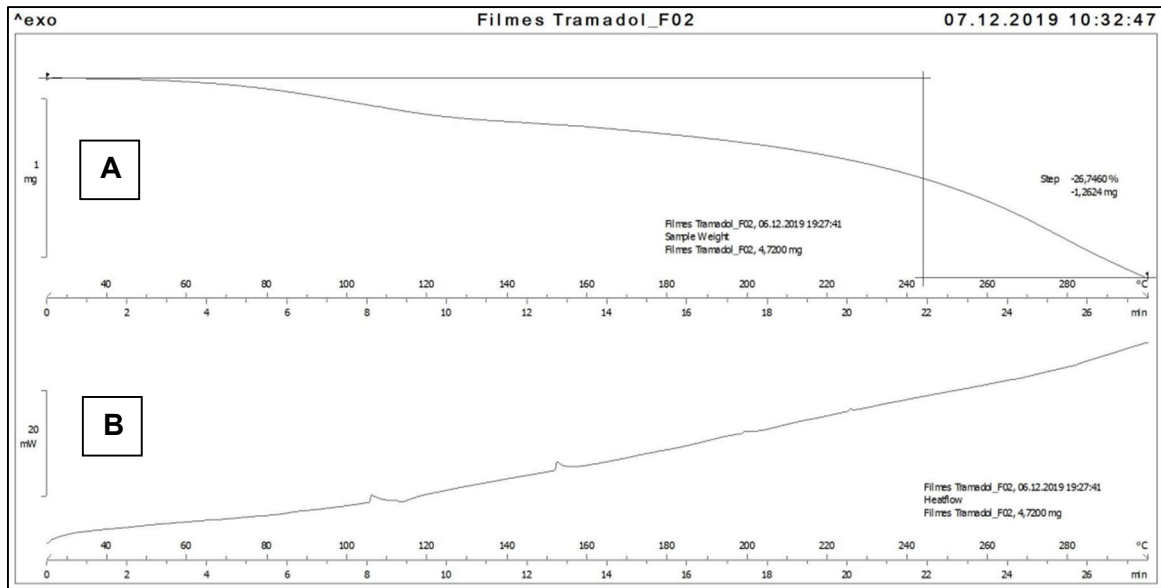


Figura 16. TGA (A) e DSC (B) do filme 2.

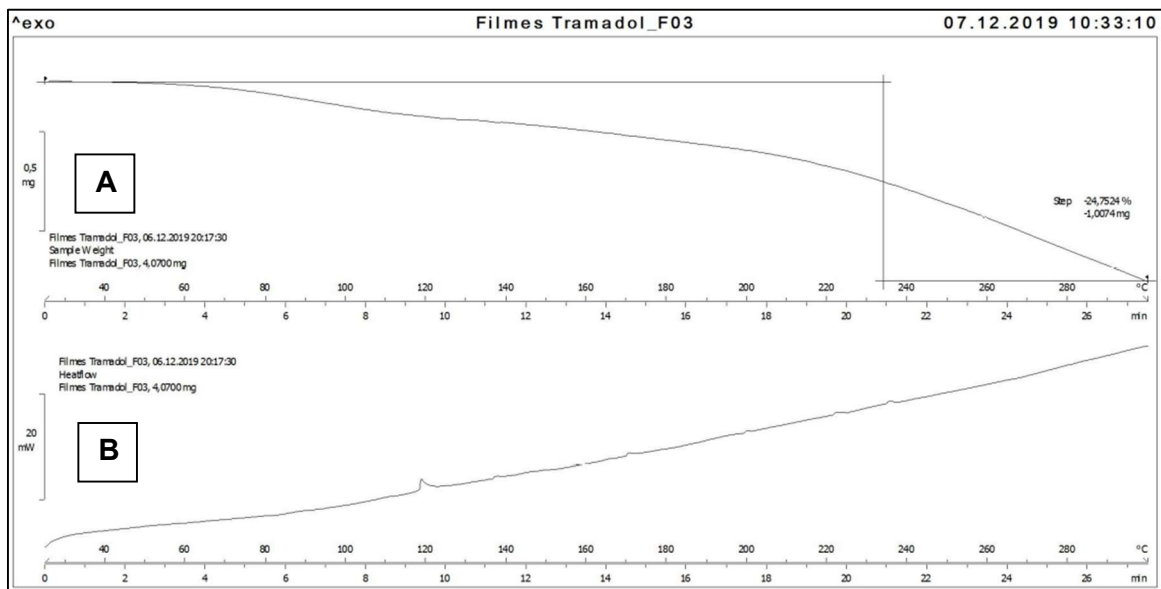


Figura 17. TGA (A) e DSC (B) do filme 3.

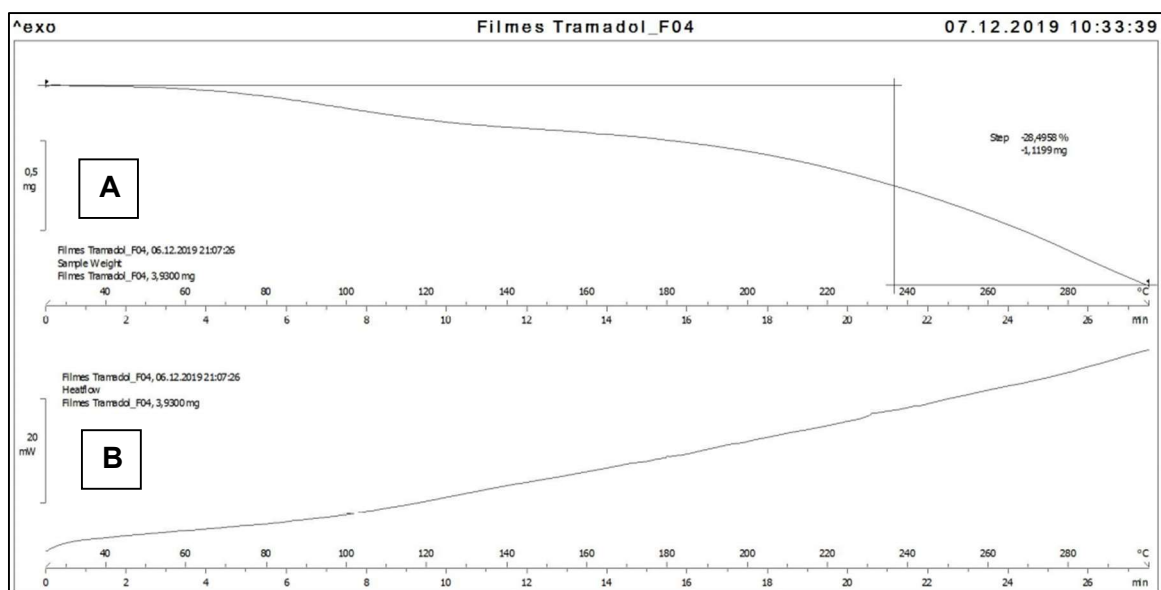


Figura 18. TGA (A) e DSC (B) do filme 4.

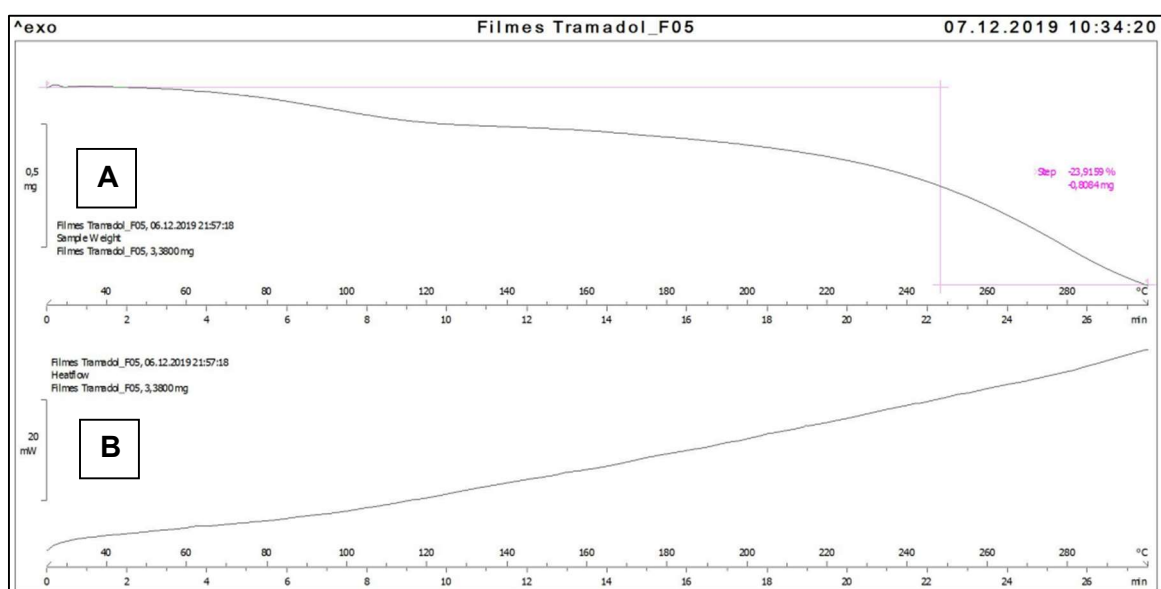


Figura 19. TGA (A) e DSC (B) do filme 5.

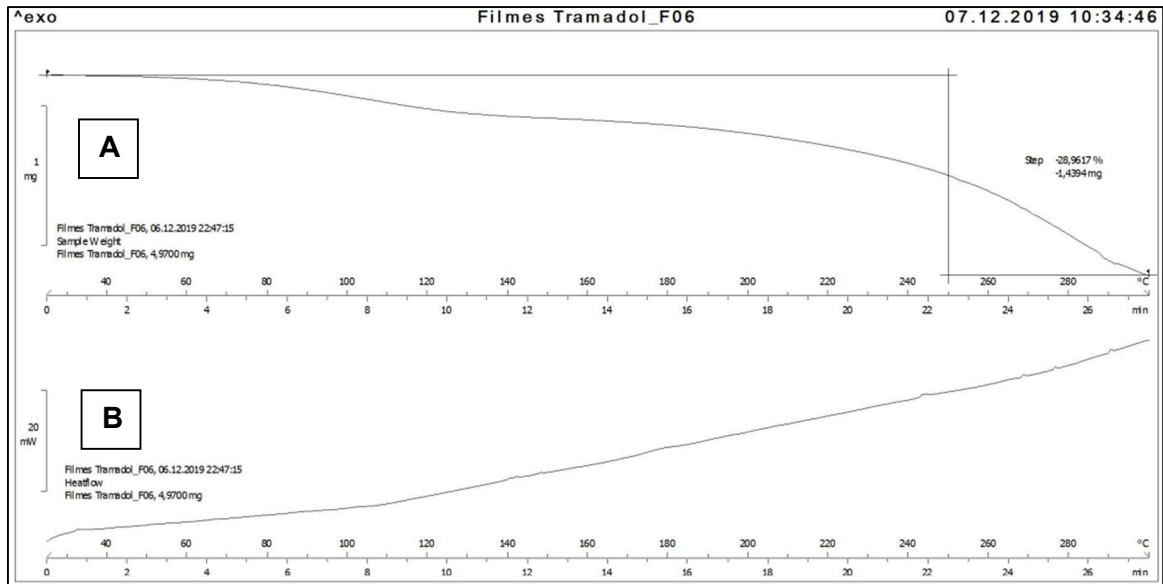


Figura 20. TGA (A) e DSC (B) do filme 6.

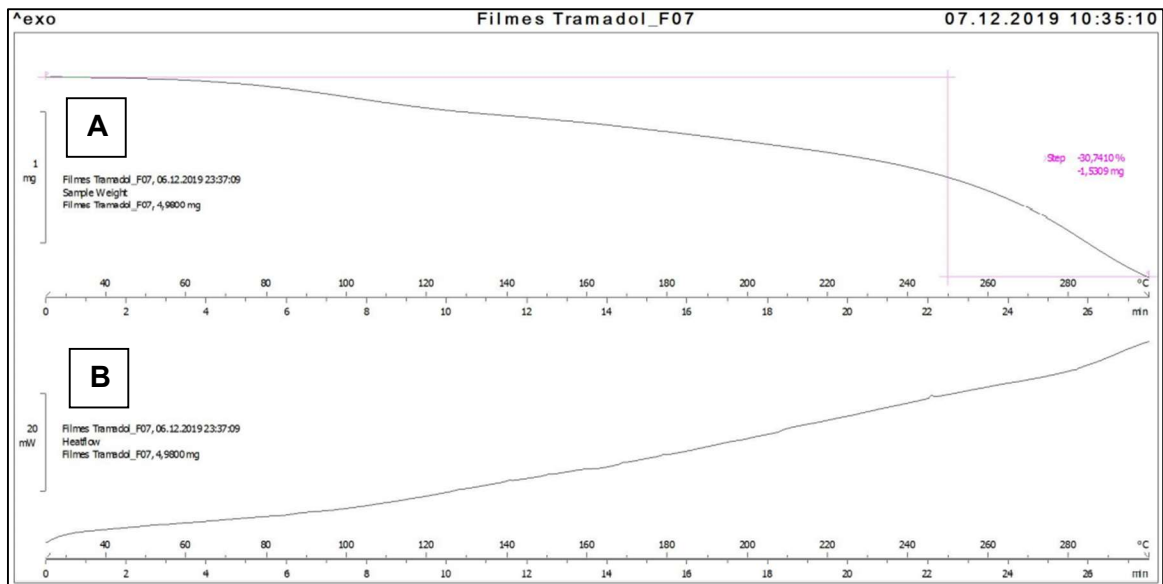


Figura 21. TGA (A) e DSC (B) do filme 7.

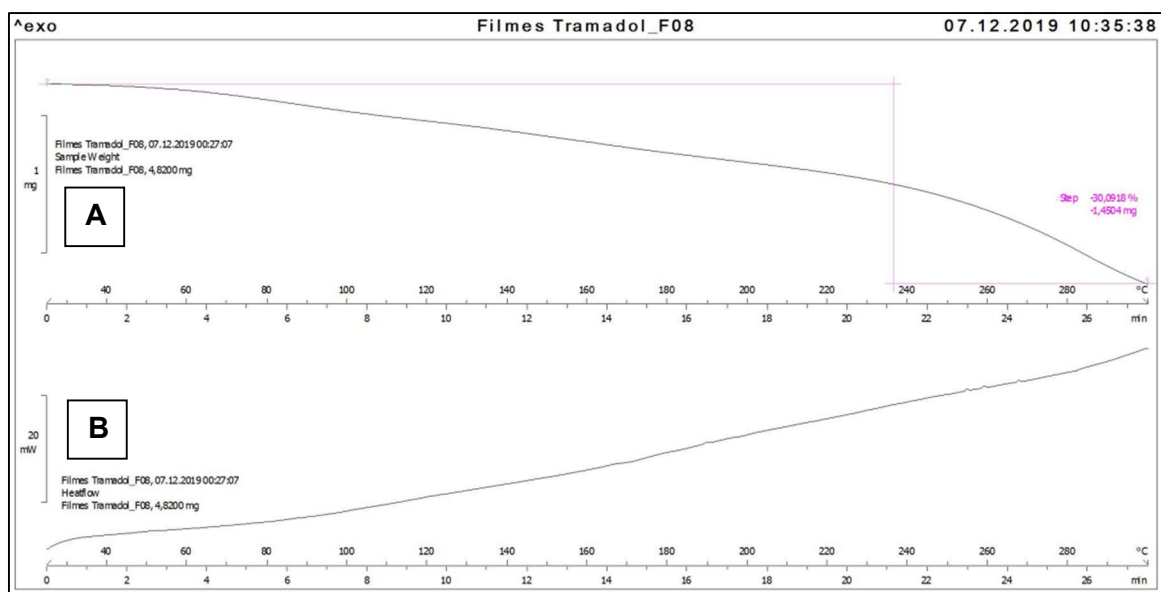


Figura 22. TGA (A) e DSC (B) do filme 8.

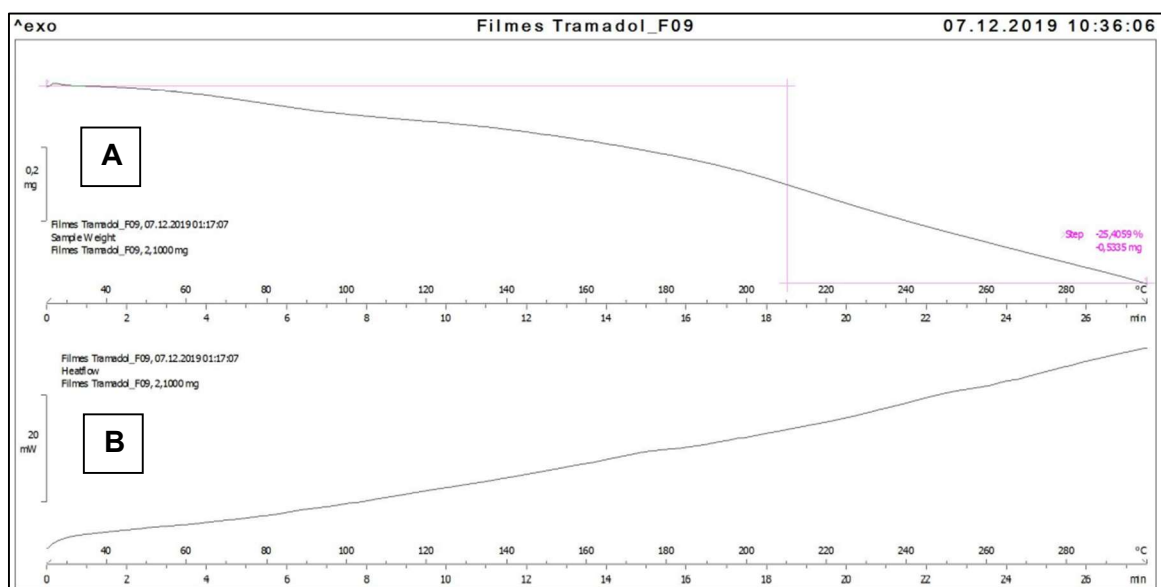


Figura 23. TGA (A) e DSC (B) do filme 9.

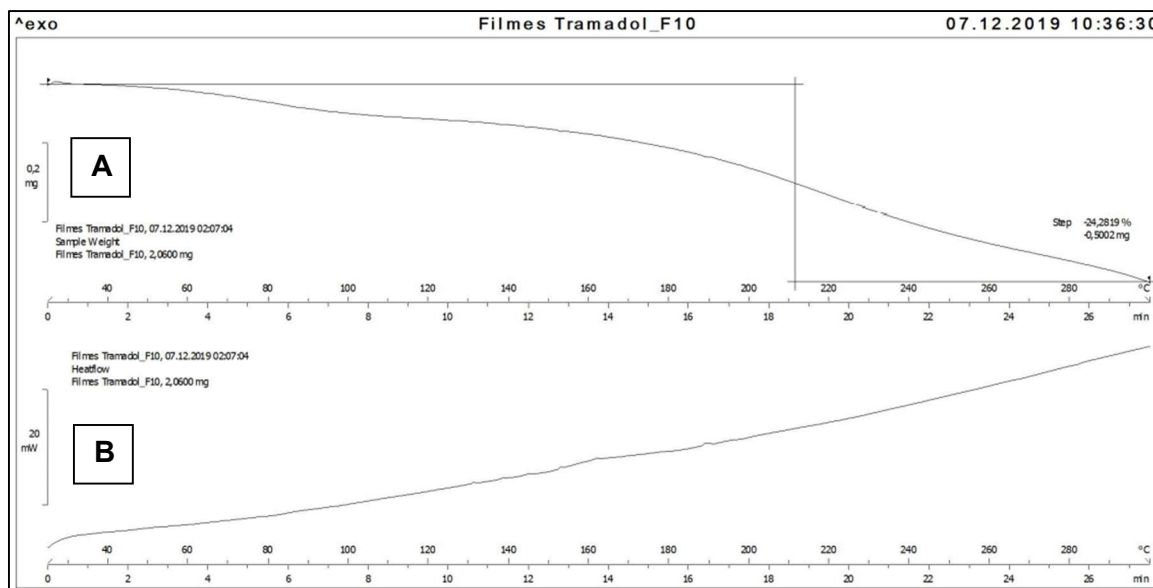


Figura 24. TGA (A) e DSC (B) do filme 10.

5.6 AVALIAÇÃO MECÂNICA

5.6.1 Determinação da resistência à dobra dos filmes

Para avaliação mecânica dos filmes, foi realizada a determinação da resistência à dobra dos filmes, onde todos os filmes resistiram ao número máximo previsto de 300 dobras no mesmo local. Este resultado demonstra que as diferenças de concentração dos polímeros nos filmes não influenciaram em sua resistência, característica essa desejável, visto que ao ser administrado, o mesmo não poderá sofrer rompimento devido a impactos de fatores externo que poderá sofrer, como por exemplo, a atrito com a língua ou a movimentação bucal durante a fala (BEZERRA, 2018).

5.6.2 Determinação da tensão e alongação

O módulo de Young é um indicador de rigidez do filme, no qual quanto maior os valores, maior a rigidez. É definido como a razão entre a tensão aplicada (força por unidade de área) e a alongação resultante (variação relativa do comprimento de amostra) (HESSEL et al., 2016).

Os valores do módulo de Young foram dependentes da concentração individual dos polímeros PVP e EC e das interações entre os polímeros PVA+EC e PVP+EC ($p < 0,05$). O PVA não apresentou influência significativa, pois este não confere característica de rigidez ao filme (MARANGON, 2008). Já o aumento da concentração de EC, promoveu maior rigidez, enquanto o aumento

da concentração de PVP, levou ao aumento nos valores do módulo de Young para os filmes ($p < 0,05$), como mostrado na Figura 25 (YANG et al., 2014). Também foi possível verificar na Figura 25 a influência da EC na combinação com os polímeros PVA ($p < 0,05$) e PVP ($p < 0,05$).

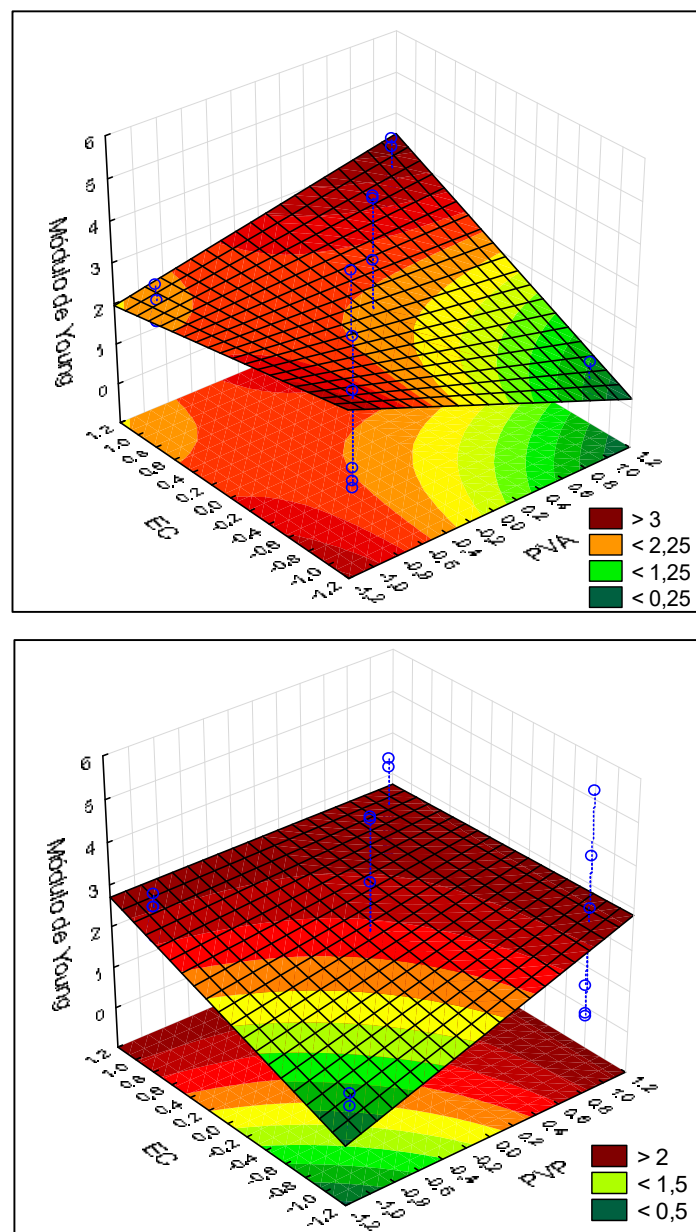


Figura 25. Superfície de resposta do efeito da concentração dos polímeros no módulo de Young.

A tensão máxima de tração é indicada pelo ponto máximo de uma curva de tensão por deformação. Ou seja, é a máxima tensão que um material pode aguentar ao ser esticado antes de romper (DEGARMO et al., 2003). O

comportamento mecânico dos filmes pode variar de acordo com as características estruturais dos polímeros, como massa molar, presença de grupos polares, ligações cruzadas, entre outros. A tensão é dependente da presença de defeitos de superfície como, por exemplo, presença de bolhas, além da temperatura do teste e do material (WINTER, 2014).

Os valores para tensão máxima sofreram interferência significativa do aumento da concentração de PVA ($p < 0,05$), EC ($p < 0,05$) e da interação entre eles ($p < 0,05$), como mostrado na Figura 26. Já o valor de PVP não influenciou ($p < 0,05$).

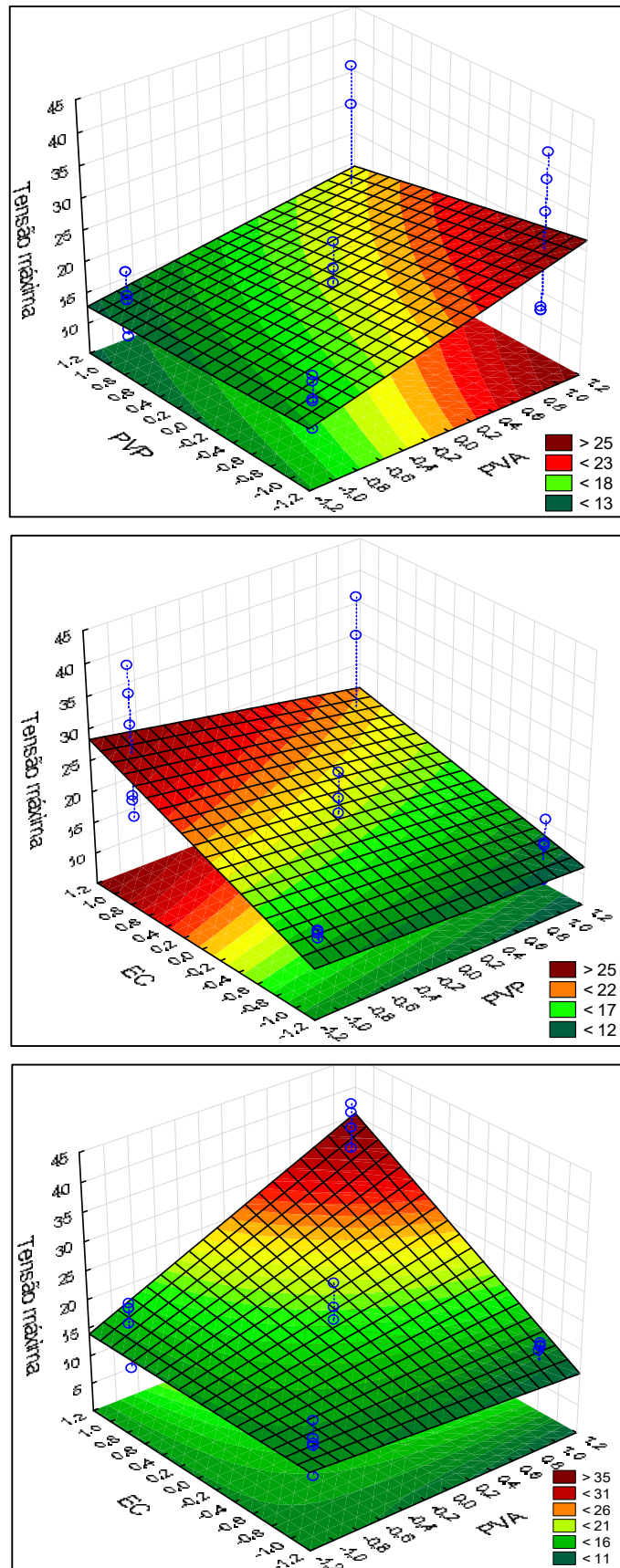


Figura 26. Superfície de resposta do efeito da concentração de PVA, PVP e EC na tensão máxima (N).

Os filmes F4, F8 e F10, foram os que apresentaram os maiores valores para tensão, respectivamente, 35,515, 28,800 e 20,974 N. As variáveis em comum entre os filmes F4 e F8 são os polímeros PVA e EC, ambos em sua maior concentração. Já o filme F10, é ponto central. Os filmes que apresentaram menor resultado foram os F7 (10,951 N), F6 (13,519 N) e F5 (14,205 N). A variável em comum entre os filmes F5 e F7 é a EC em sua menor quantidade. Já entre os filmes F5 e F6, é o PVA, estes em sua menor concentração. Esses valores corroboram com os resultados apresentados na Figura 26, demonstrando que o PVA e a EC são os polímeros que conferem resistência ao filme, e também pode-se inferir que há interação entre eles, pois o efeito/valor é quase 45 N.

A tensão de ruptura ou fratura é a tensão máxima da curva que gera o rompimento. Os valores para fratura foram dependentes da concentração de EC ($p < 0,05$) e da interação entre EC e PVA ($p < 0,05$), conforme mostrado na Figura 27, na qual se observa que a EC é o polímero que mais influência na resistência e dureza ao filme. A concentração do PVP apresentou interferência ($p < 0,05$), porém negativamente, ou seja, se aumentar a concentração de PVP, diminui a resistência à fratura.

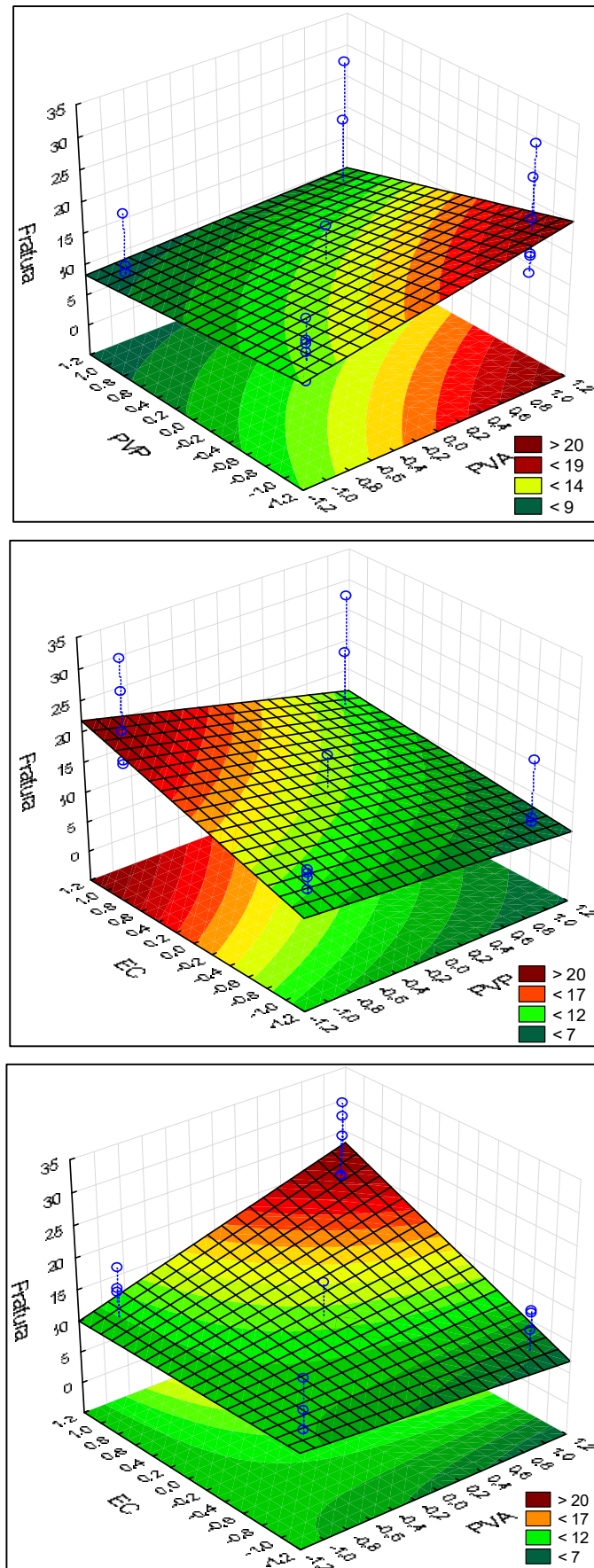


Figura 27. Superfície de resposta do efeito da concentração de PVA, PVP e EC na tensão de ruptura (N).

Os filmes que apresentaram maiores valores de ruptura foram os filmes F4 (26,320 N) e F8 (17,904 N). As variáveis em comum entre ambos são os polímeros PVA e EC em suas maiores concentrações. Esses polímeros possuem a propriedade de formar filme, conferindo maior resistência. Adicionalmente, a EC atuou fornecendo maior rigidez para as formulações.

O filme mais resistente, aquele que necessitou de maior tensão para ser rompido, foi o filme F4, apresentando uma tensão de 0,053 N. Este possui a maior concentração dos polímeros PVA e EC. Por outro lado, a menor força necessária para o rompimento da amostra foi demonstrada pela formulação F9, sendo este o filme ponto central. O filme F8, aquele com a maior concentração de todos os polímeros, apresentou o maior valor de alongação (2,379%mm⁻²), diferentemente dos filmes F5 e F9 que apresentaram os menores valores (0,086%mm⁻² e 0,143%mm⁻², respectivamente), o qual o filme F5 possui as menores concentrações de PVA e EC e o filme F9 é o ponto central.

Os valores apresentados demonstram que quanto maior a quantidade de PVA e EC, maior será a resistência mecânica do filme. Já o PVP, devido a sua característica predominante adesiva, não demonstrou impacto significativo, concordando com os resultados que serão apresentados posteriormente.

Os resultados obtidos nas análises mecânicas estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Propriedades mecânicas dos filmes, módulo de Young, tensão máxima, fratura e número de dobras

Formulação	Módulo de Young (mPas)	Tensão máxima (N)	Fratura (N)	nº de dobras
F1	1,39 ± 0,25	20,19 ± 2,27	16,97 ± 2,28	> 300
F2	2,13 ± 0,38	18,20 ± 1,87	34,59 ± 2,07	> 300
F3	0,39 ± 0,02	15,43 ± 0,32	13,57 ± 1,72	> 300
F4	2,52 ± 0,31	35,51 ± 4,60	26,32 ± 5,83	> 300
F5	4,28 ± 1,37	14,20 ± 4,76	11,79 ± 5,72	> 300
F6	1,73 ± 0,22	13,52 ± 5,35	8,31 ± 1,42	> 300
F7	0,61 ± 0,41	10,95 ± 3,11	5,94 ± 1,09	> 300
F8	3,31 ± 0,73	28,80 ± 11,66	17,90 ± 13,55	> 300
F9	4,33 ± 0,86	15,22 ± 8,60	3,03 ± 1,87	> 300
F10	1,69 ± 0,28	20,97 ± 1,59	7,40 ± 5,61	> 300

Na Figura 28, observa-se que os valores de tensão máxima e a fratura foram os que mais variaram entre as formulações, possivelmente devido a presença de bolhas nos filmes e as diferentes concentrações dos polímeros. O módulo de Young foi a menor resposta em todos os filmes e obteve a menor diferença de valores entre as formulações, mostrando que os filmes apresentaram rigidez, porém, não muita.

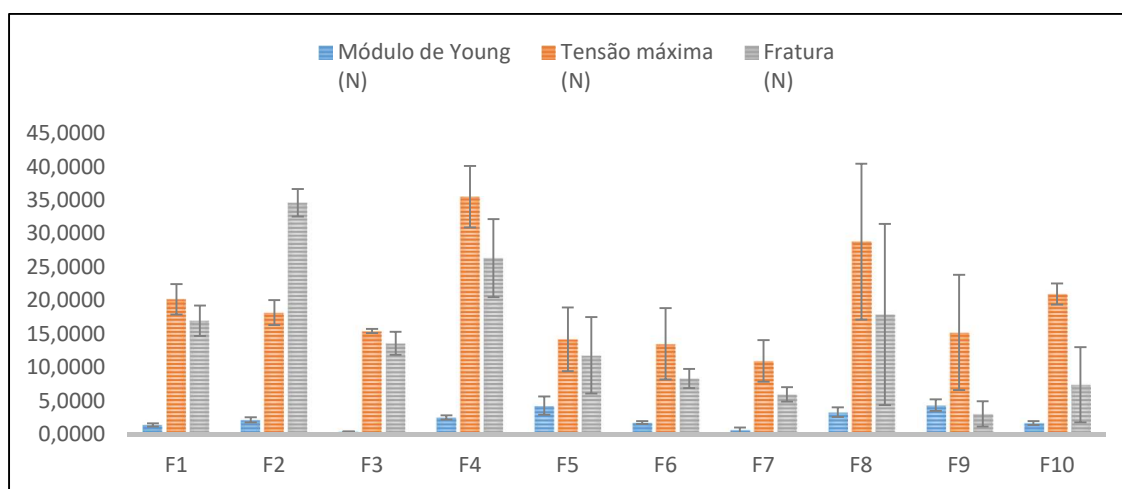


Figura 28. Propriedades mecânicas dos filmes, módulo de Young, tensão máxima e fratura.

Observando as formulações F4 e F7 na Figura 28, as quais tiveram grande diferença nos valores da análise mecânica, é possível atribuir essa diferença a concentração de PVA e EC em cada uma das formulações, onde na F4 a quantidade de PVA e EC é a maior concentração e na F7 o PVA também está presente maior concentração, porém a EC está na menor concentração. As formulações com valores maiores nas análises mecânicas são aquelas com mais PVA e EC em sua composição, porém, com mais influência da EC, pois observando as formulações F2 e F8, na Figura 28 que também apresentaram valores altos, ambas possuem a EC na maior quantidade, porém, a F2 possui PVA na menor concentração enquanto a F8 na maior.

Outra variável independente que apresentou influência, porém negativa, foi o polímero PVP. Observando a formulação F6, que também possui maior concentração de EC, os resultados apresentados foram menores, possivelmente devido a maior concentração do PVP e a menor do PVA. Sendo assim, somente a concentração maior de EC não é suficiente para fornecer propriedades mecânicas com valores altos, sendo necessário que se a concentração de PVP for a maior, o PVA também seja, como ocorre na formulação F8, a qual apresentou valores maiores.

Na Figura 29 os gráficos de Pareto mostram quais foram as variáveis independentes e suas interações que tiveram influência significativa ($p < 0,05$) tanto positiva quanto negativamente em cada resposta. Nas três propriedades mecânicas a interação entre os polímeros PVA e EC foi o que apresentou influência positiva em comum entre todas as respostas.

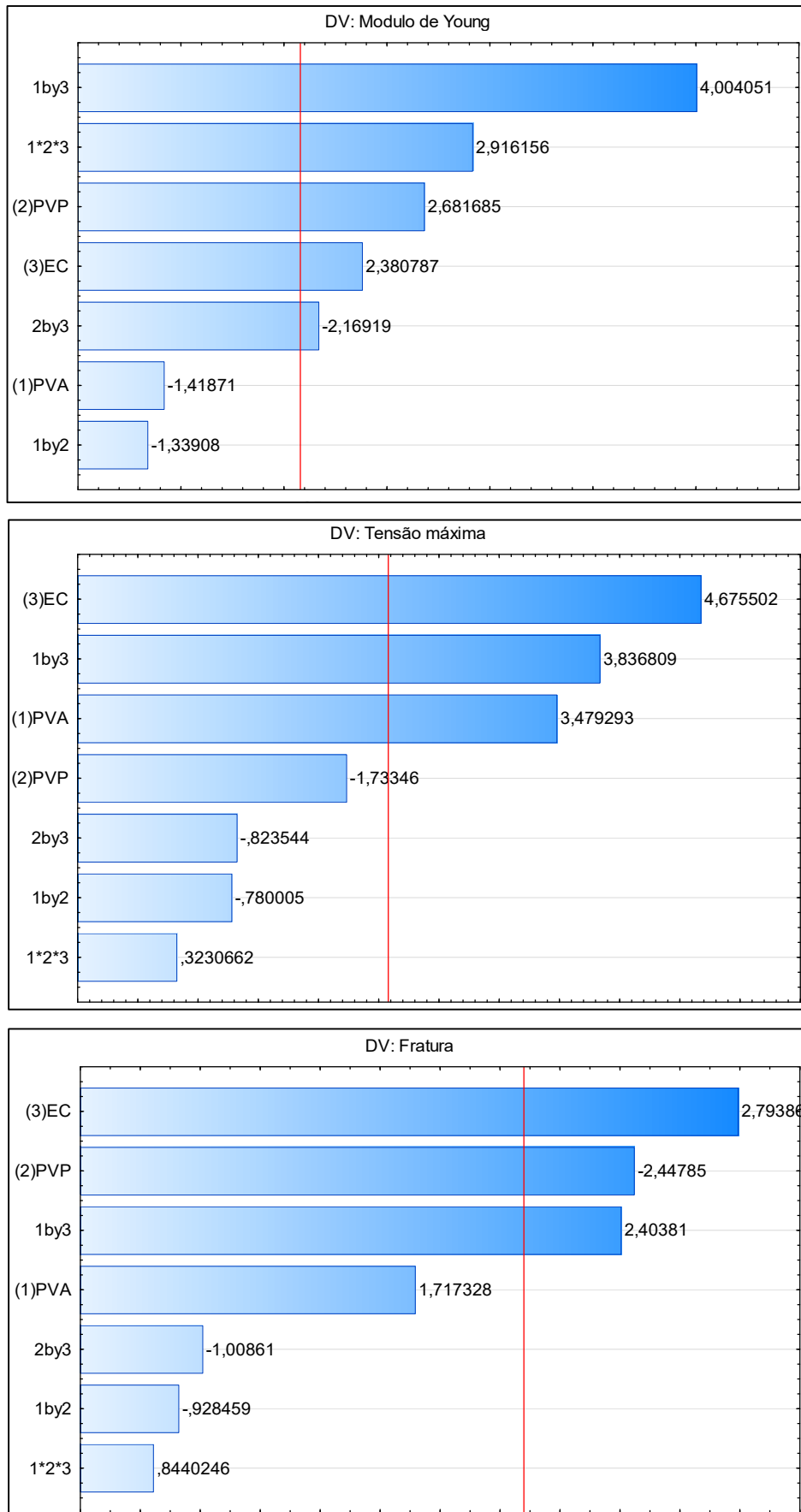


Figura 29. Diagramas de Pareto para as respostas módulo de Young, tensão máxima e fratura.

5.7 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO

O índice de intumescimento (li) avalia a capacidade de hidratação dos polímeros. O PVP, por possuir caráter hidrofóbico, dificulta a entrada de água nas cadeias poliméricas e conseqüentemente a dissolução das cadeias em meio aquoso. Já o PVA e a EC de dispersão aquosa, possuem caráter hidrofílico, facilitando a interação com a água. O li permite avaliar as propriedades que exercem efeito no controle da cinética de liberação do fármaco incorporado. Devido aos filmes testados possuírem dois polímeros com características hidrofílicas de rápida dissolução em meio aquoso e rápida desintegração, frente a apenas um polímero hidrofóbico, durante a análise não foi possível à obtenção dos dados do li para todos os tempos previstos inicialmente, somente para o tempo 60 s (Tabela 4).

Tabela 4 - Índice de intumescimento (li) em água das formulações analisado após 60 s

Formulação	% li (% ± s)
F1	156,8774 ± 73,6253
F2	92,5198 ± 17,0522
F3	130,8168 ± 64,9559
F4	147,5005 ± 53,9796
F5	148,7467 ± 39,1551
F6	100,6777 ± 49,0449
F7	147,4996 ± 10,8502
F8	131,9860 ± 63,8170
F9	89,9050 ± 10,2771
F10	80,1180 ± 11,2416

s: desvio padrão

5.8 AVALIAÇÃO *IN VITRO* DAS PROPRIEDADES MUCOADESIVAS

Uma forma farmacêutica indicada para administração de fármacos na mucosa oral deve conservar-se na boca por algumas horas para liberar o fármaco de forma prolongada reduzindo, assim, a quantidade de doses. Para isto, o filme deve dispor de característica mucoadesiva adequada (CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014). Desta forma, as propriedades do polímero, como

a presença de grupos funcionais específicos e flexibilidade de suas cadeias são essenciais para o estabelecimento do processo mucoadesivo. Os resultados obtidos podem ser observados na tabela 5.

Tabela 5 - Força mucoadesiva dos filmes

Formulação	Força mucoadesiva (N)
F1	0,076 ± 0,012
F2	0,135 ± 0,027
F3	0,080 ± 0,005
F4	0,061 ± 0,012
F5	0,079 ± 0,020
F6	0,133 ± 0,015
F7	0,093 ± 0,026
F8	0,068 ± 0,009
F9	0,075 ± 0,007
F10	0,100 ± 0,005

Avaliando os resultados, é possível observar que a força mucoadesiva dos filmes foi dependente, principalmente, da interação entre os polímeros PVA e EC ($p < 0,05$). Porém, em quantidade negativa, ou seja, quanto menor sua concentração, maior o resultado mucoadesivo. Já a interação entre os polímeros PVP e EC, apresentou uma melhor característica mucoadesiva, porém, com maior influência da EC, como mostrado na Figura 30.

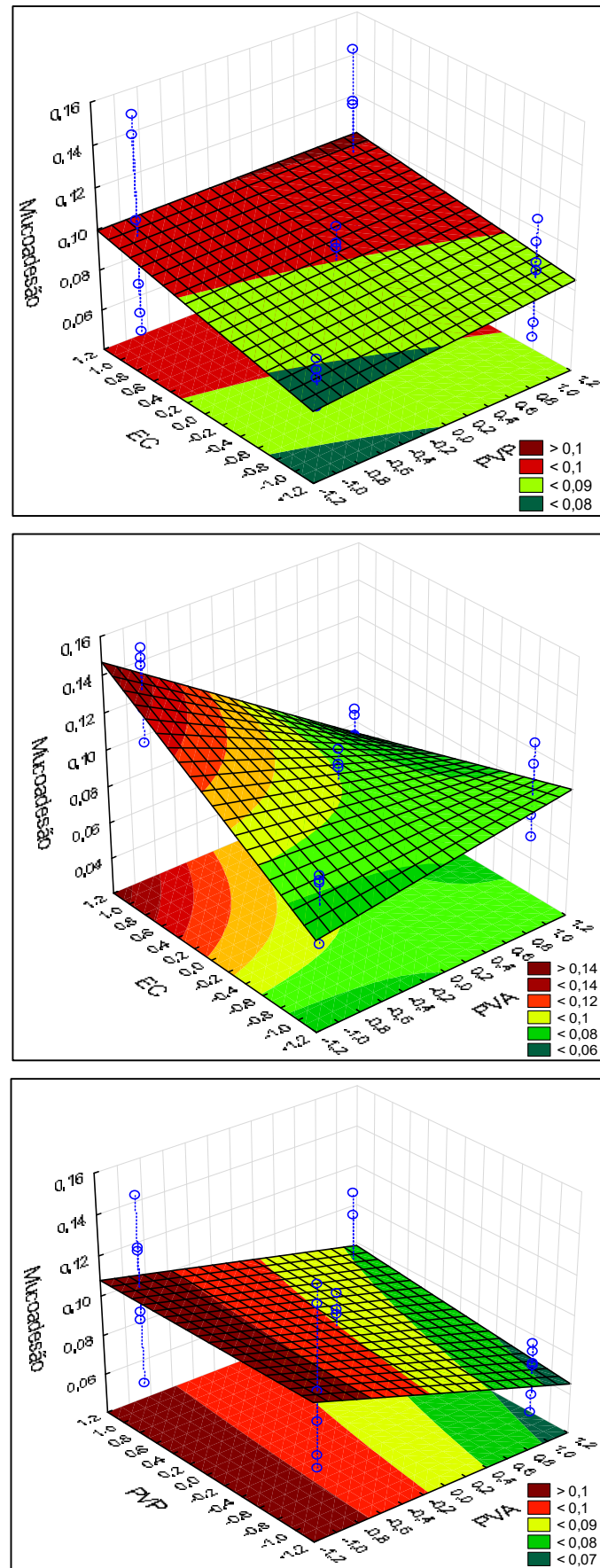


Figura 30. Superfície de resposta do efeito da concentração de PVA, PVP e EC tempo na mucoadesão (N).

Todos os filmes apresentaram resultados próximos, variando entre 0,061 N e 0,135 N. Os filmes que apresentaram maior força mucoadesiva foram os filmes F2 (0,135 N), F6 (0,133 N) e F10 (0,100 N). As variáveis em comum entre os filmes F2 e F6 são os polímeros PVA em sua menor concentração e o polímero EC em sua maior concentração. Já o filme F10, é o ponto central. Com relação a concentração do PVP, o filme F2 possui a menor quantidade, enquanto o filme F6 a maior quantidade. Possivelmente a concentração em comum do PVA e EC em ambos os filmes, permitiram que o polímero PVP mantivesse sua principal característica na formulação, de adesividade, independente de sua concentração.

Já os filmes que apresentaram a menor força mucoadesiva foram F4 (0,061 N), F8 (0,068 N) e o F1 (0,076 N). As variáveis em comum entre os filmes F4 e F8 também são os polímeros PVA e EC, ambos em sua maior concentração. Com relação ao filme F1, este apresenta a menor concentração de todos os polímeros.

Devido à presença de hidroxilas do polímero PVA e grupos carboxílicos do PVP, todas as formulações apresentam características mucoadesivas. Observando o diagrama de Pareto para a mucoadesão na Figura 31, confirma-se a influência negativa da associação do PVA e EC, influência também negativa somente do PVA e a influência positiva somente da EC.

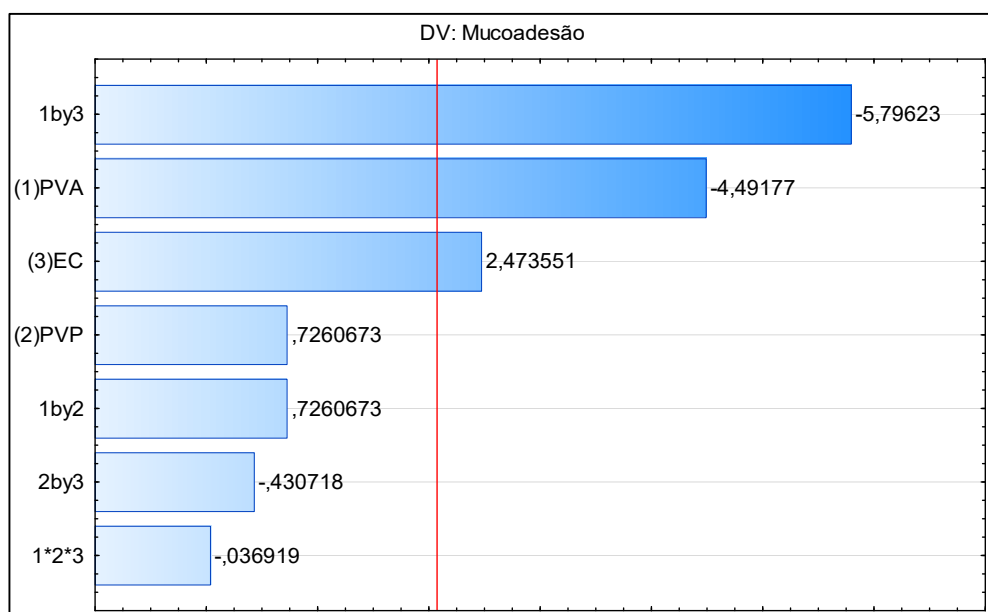


Figura 31. Diagrama de Pareto para a resposta de mucoadesão.

5.9 DEFINIÇÃO DOS MELHORES FILMES

Considerando os resultados obtidos até o momento, os filmes mais promissores para seguimento no projeto, foram aqueles que possuem maior quantidade de PVA, PVP e EC. Embora os resultados dos filmes com maior quantidade de EC sejam promissores, durante o seu preparo, houve dificuldade de dispersão e homogeneização, gerando filmes com maior quantidade de bolhas e sem uniformidade. Assim, considerando a recomendação do fabricante da EC para que este não seja utilizado em concentrações maiores que 15%, os filmes com maior quantidade de EC foram desconsiderados.

Dessa forma, as formulações escolhidas para a sequência do desenvolvimento do filme estão apresentadas no Quadro 5.

Quadro 5 - Formulações de filmes que deram sequência no desenvolvimento do sistema

Formulação	Variáveis independentes		
	$X_{1(g)}$	$X_{2(g)}$	$X_{3(g)}$
F3	1	-1	-1
F5	-1	1	-1
F7	1	1	-1
F9	0	0	0
F10	0	0	0
Fator	-1	0	1
X_1 (PVA, g)	0,5	0,6	0,7
X_2 (PVP, g)	0,1	0,2	0,3
X_3 (EC g)	0,125	0,15	0,175

5.10 DETERMINAÇÃO DA TRANSMISSÃO DE VAPOR DE ÁGUA

A transmissão de vapor de água (TVA) permite avaliar a taxa de permeabilidade que o filme possui, analisando o percentual de água que passa por unidade de área do filme e de espessura conhecida, induzida por um gradiente de pressão entre duas superfícies específicas, de umidade relativa e temperatura conhecidas. A utilização de materiais insolúveis, ou com baixa solubilidade em água, leva a um filme com baixa permeabilidade dentro de uma grande faixa de umidade. Já quando os materiais são solúveis em água, a taxa de permeabilidade aumenta, assim como filmes compostos podem apresentar a

vantagem de reunir os pontos positivos de cada um dos materiais utilizados (FARIAS, 2012).

Permeabilidade pode ser definida como um processo no qual o vapor se dissolve de um lado do filme e difunde-se até o outro lado. Fatores como a morfologia, densidade, estrutura química, cristalinidade e orientação polimérica do filme, podem influenciar a taxa de permeabilidade da água assim como, o tipo de solvente, o plastificante e a taxa de secagem (ASTM, 1995).

Por meio da análise de TVA, foi possível avaliar a taxa de permeabilidade a partir da alteração da concentração dos constituintes do filme utilizando os polímeros PVA, PVP e EC. Os resultados demonstraram que as diferentes concentrações dos polímeros utilizadas levaram a variações da permeabilidade do vapor de água. Porém devido a característica hidrofílica dos polímeros utilizados, os resultados obtidos foram próximos, como mostrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Transmissão de vapor de água (TVA) para amostras de filmes compostos por PVP, PVA e EC

Formu lação	TVA (10^{-5} g.mm ⁻² .h ⁻¹ ± s)				
	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
F3	1,5624 ± 0,0389	1,4982 ± 0,0387	1,439 ± 0,0398	1,3919 ± 0,0349	1,449 ± 0,0432
F5	1,5481 ± 0,0435	1,5169 ± 0,0496	1,492 ± 0,0398	1,4209 ± 0,0263	1,471 ± 0,0489
F7	1,7823 ± 0,0590	1,6190 ± 0,0280	1,5261 ± 0,0476	1,4972 ± 0,0354	1,620 ± 0,0374
F9	1,6723 ± 0,0489	15163 ± 0,0387	1,491 ± 0,0452	1,4961 ± 0,0411	1,590 ± 0,0399
F10	1,6340 ± 0,0378	15129 ± 0,0412	1,473 ± 0,0431	1,501 ± 0,0398	1,541 ± 0,0452

Embora os resultados obtidos sejam próximos, o F7 foi o que apresentou maiores valores em todos os dias, ou seja, foi o filme que permitiu maior passagem de água entre os pontos de relaxamento das cadeias poliméricas. Este é o filme que possui as maiores concentrações dos polímeros PVA e PVC e a menor concentração de EC que embora possua solubilidade em água, este insumo apresenta uma membrana semipermeável, pelo qual realiza o controle da liberação do fármaco. Desta forma, a sua menor concentração auxiliou no aumento da TVA em conjunto com as maiores concentrações de PVA e PVP.

Já os filmes F3 e F5, apresentaram os menores valores de TVA. Estes por sua vez, possuem as menores concentrações de PVP e PVA,

respectivamente, o qual sugere que diminuindo a quantidade destes polímeros, diminui o relaxamento das cadeias poliméricas e conseqüentemente a transmissão da água pelos filmes. Pelo fato destes filmes possuírem a menor quantidade de EC, pode levar a interferência na interação de PVA e PVP. Como aqui EC é menor (-1), teve maior chance das moléculas de PVA e PVP interagirem.

Todos os resultados até aqui indicam a desestabilização do sistema PVA/PVP pela EC.

5.11 VALIDAÇÃO ANALÍTICA DO TEOR DE TRHC POR ESPECTROFOTOMETRIA-UV/VIS

A especificidade é a capacidade de avaliar o ativo em questão na presença de outros componentes interferentes (JUNQUEIRA, 2017). Na avaliação, foi obtido um único pico máximo bem definido a 271 nm, podendo ser observado na Figura 32.

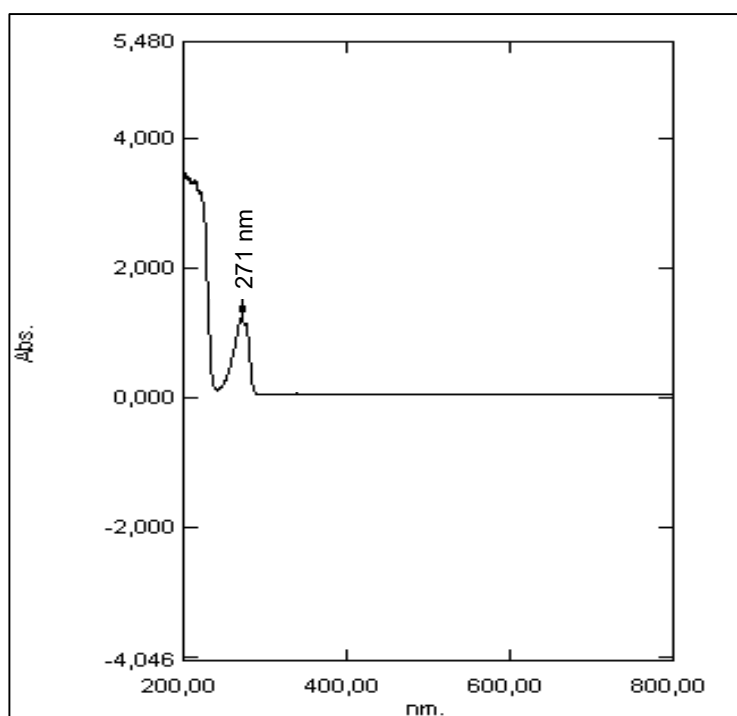


Figura 32. Espectro de absorção de UV do TrHC em meio aquoso.

A linearidade foi avaliada pela medida de cinco curvas de calibração obtidas em dois dias com soluções padrões de TrHC em sete concentrações

diferentes (5, 10, 35, 45, 65, 85, e 100 µg/mL). A Figura 33 apresenta a curva analítica média obtida. A equação da reta foi obtida por regressão linear, sendo $y = 0,0059x + 0,002$, com um coeficiente de determinação (R^2) de 0,9975.

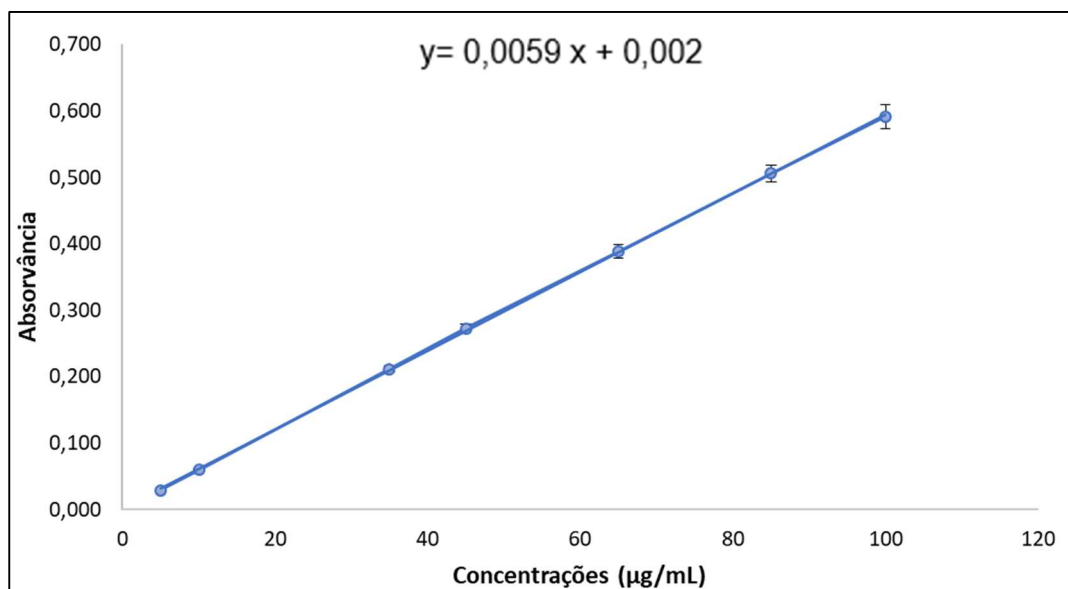


Figura 33. Curva analítica média obtida do TrHC e obtida por espectrofotometria no comprimento de onda (λ) de 271 nm.

Os dados da análise de regressão linear (Tabela 7) foram obtidos pelos resultados da análise de significância da regressão e da falta de ajuste. A análise de resíduos foi aplicada para investigar a diferença entre o valor y observado e o valor y estimado pelo modelo de regressão. O método espectrofotométrico apresentou uma regressão altamente significativa, uma vez que a razão (MQ_{reg}/MQ_r) foi de 13020,74, maior que 10 vezes que o F tabelado (4,14). A curva não apresentou falta de ajuste, pois o valor do f calculado foi de 0,36, menor que o f tabelado que foi de 2,56.

Tabela 7 - Análise de variância (modelo quadrático) para a quantificação do TrHC por espectrofotometria (n=35)

	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	Valor de F	F Crítico
Regressão	1	1,3754572	1,3754572	13020,74	4,14
Resíduo	33	0,0034860	0,0001056		
Falta de ajuste	5	0,0002136	0,0000427	0,36	2,56
Erro puro	28	0,0032724	0,0001169		

Os resultados de precisão estão apresentados na Tabela 8. Estes, para as três avaliações, mostraram desvios padrões relativos (DPR) menores que 5%, para cada concentração testada, demonstrando que há repetibilidade do método, significando uma boa precisão do método proposto.

Tabela 8 - Resultados de precisão do método espectrofotométrico de análise do TRHC (n=35)

TrHC (µg/mL)	Intra-dia		Inter-dias		Inter-analistas	
	TrHC (µg/mL)	DPR (%)	TrHC (µg/mL)	DPR (%)	TrHC (µg/mL)	DPR (%)
45	45,76	2,89	46,95	1,57	46,72	0,76
65	64,58	1,05	67,29	0,87	66,72	2,05
85	85,42	1,98	87,18	0,68	87,18	0,68

DPR = Desvio padrão relativo

A exatidão apresenta resultados em porcentagem de recuperação, e devem estar dentro do intervalo de 80-120%. Avaliando os resultados apresentados na Tabela 9, verificou-se que estão dentro dos limites estabelecidos, mostrando que o método proposto foi exato.

Tabela 9 - Resultados de exatidão pelo método espectrofotométrico (n=35)

Exatidão HC (µg/mL)				
Teórica	Determinada	DPR (%)	Média	DPR (%)
45,00	46,95	1,28	104,33	1,28
65,00	67,29	0,71	103,52	0,71
85,00	87,18	0,56	102,56	0,56

Em relação à robustez, os resultados estão apresentados na Tabela 10. Este parâmetro deve mostrar a confiabilidade da análise verificando se as pequenas alterações na condição experimental não interferem no ensaio. Os resultados mostram que não houve diferença significativa entre os comprimentos de onda, podendo considerar o método robusto.

Tabela 10 - Resultados de robustez pelo método espectrofotométrico (n=35)

TrHC ($\mu\text{g/mL}$)	λ (nm)					
	268		271		274	
	TrHC ($\mu\text{g/mL}$)	DPR (%)	TrHC ($\mu\text{g/mL}$)	DPR (%)	TrHC ($\mu\text{g/mL}$)	DPR (%)
45	31,69	1,75	34,63	0,61	34,07	3,92
65	42,09	2,14	44,69	0,78	43,50	1,43
85	60,34	1,38	64,01	0,66	61,86	2,49

5.12 TEOR DE TRHC

Para a determinação do teor de TrHC nos filmes, foi utilizada a metodologia analítica previamente validada. Na Tabela 11, estão apresentados os valores de teor para o TrHC e a porcentagem de recuperação em relação a quantidade adicionada de fármaco nos filmes. O teor (%) obtido para o TrHC variou de 9,0313 a 13,7908% (m/m). Os filmes apresentaram uma recuperação na faixa de 118% (m/m), o que é aceitável de acordo com os limites estabelecidos de 80 até 120% (ICH, 2005).

Tabela 11 - Teor de TrHC e recuperação obtidos para os filmes compostos por PVA, PVP e EC

Formulação	Teor (% m/m)	Recuperação (% m/m)
F3	12,2345 \pm 0,7979	119,1284 \pm 7,7690
F5	13,5021 \pm 0,7180	131,4713 \pm 6,9910
F7	9,0313 \pm 0,5611	87,9383 \pm 5,4635
F9	13,7908 \pm 0,8457	134,2820 \pm 8,2346
F10	12,0499 \pm 1,1509	117,3311 \pm 11,2063

5.13 PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* DO TRHC

Essa análise foi realizada utilizando células de Franz modificadas e utilizando como anteparo/suporte uma membrana de acetato de celulose. A avaliação *in vitro* do perfil de liberação pode auxiliar a conhecer a cinética de liberação do fármaco a partir da formulação, obtendo o percentual de fármaco liberado em um determinado período de tempo (DE SOUZA FERREIRA, 2014). Inicialmente foi verificado somente o perfil de dissolução do fármaco livre, sem influência da tecnologia aplicada na obtenção dos filmes (Figura 34). Pode ser observado que o IFA foi totalmente liberado em aproximadamente 120 min.

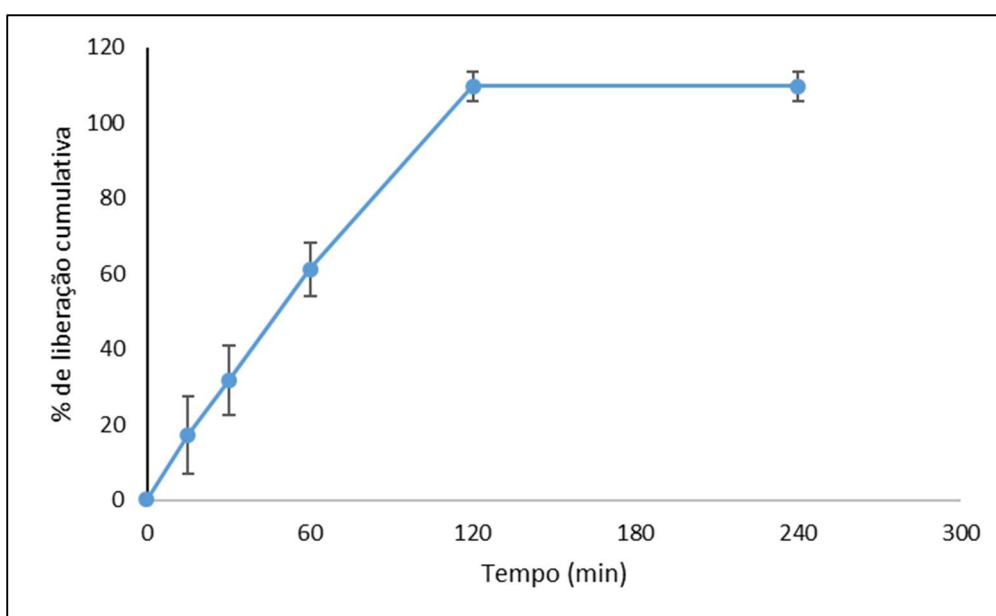


Figura 34. Perfil de liberação *in vitro* da solução de TrHC.

Posteriormente, os filmes foram colocados em cima da membrana sem a adição de água, eles se intumesceram, permitindo a liberação do fármaco, o qual se difundiu através da membrana a partir da água que passou por difusão. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 12 e os perfis na Figura 35. Os filmes F5 e F9/10, liberaram o fármaco em sua totalidade em aproximadamente 15 min. Já as formulações F3 e F7 liberaram o IFA em aproximadamente 30 e 60 min, respectivamente.

Os resultados obtidos dos filmes, em comparação a solução de TrHC mostraram uma diminuição no tempo de liberação do fármaco, podendo assim, inferir que a plataforma polimérica utilizada teve influência nos resultados no

sentido de permitir uma liberação mais rápida do IFA. Cabe ressaltar que estes resultados foram obtidos *in vitro* e que podem indicar que a presença dos polímeros e a tecnologia aplicada ajudaram na dissolução mais rápida do TrHC e a sua transferência de massa para o meio de dissolução através da membrana de acetato de celulose.

Tabela 12 - Teor cumulativo (%) de liberação *in vitro* do TrHC a partir da solução e das formulações dos filmes F3, F5, F7 e F9/10

Formu lação	Liberação cumulativa (% , m/m)				
	15	30	60	120	240
TrHC	16,29 ± 8,41	32,23 ± 16,38	62,16 ± 23,07	105,72 ± 21,50	105,72 ± 21,50
F3	92,13 ± 30,21	113,32 ± 9,22	117,34 ± 1,73	117,34 ± 1,73	117,34 ± 1,73
F5	102,87 ± 1,38	110,64 ± 13,16	110,64 ± 13,16	110,64 ± 13,16	110,64 ± 13,16
F7	19,16 ± 4,17	45,09 ± 21,35	102,69 ± 23,10	102,69 ± 23,10	102,69 ± 23,10
F9/10	122,03 ± 12,57	122,03 ± 12,57	122,03 ± 12,57	122,03 ± 12,57	122,03 ± 12,57

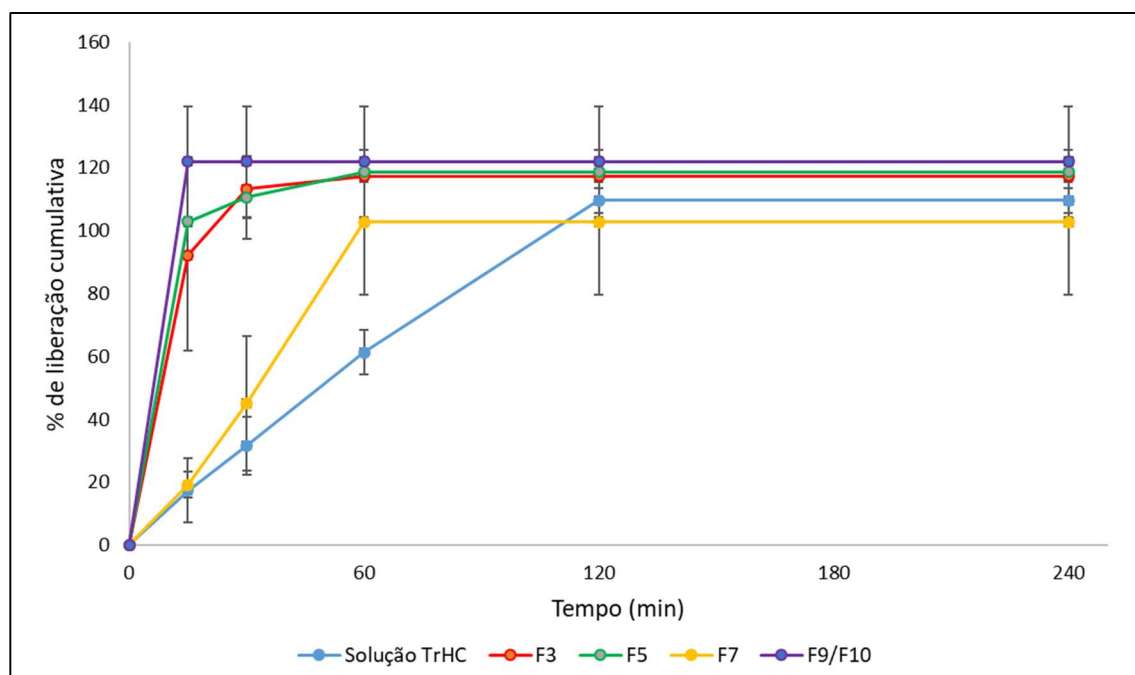


Figura 35. Perfil de liberação *in vitro* do TrHC a partir das formulações dos filmes F3, F5, F7 e F9/10.

Os filmes F9/10, foram os que liberaram mais rapidamente o fármaco, trata-se do filme ponto central do desenho fatorial. Já o filme F5, que também teve um dos menores tempos de liberação, possui em sua composição o maior

percentual de PVP e o menor de PVA. O filme F3, que aumentou um pouco o tempo de liberação, possui o menor percentual de PVP e o maior de PVA, enquanto o filme F7, o qual foi o filme que teve o maior período de liberação, possui as maiores concentrações de PVP e PVA.

Os resultados obtidos corroboraram com os demais apresentados nos outros testes, de que o PVA devido sua característica de formação de matriz, auxilia na estruturação e manutenção do filme, o qual possibilitou um aumento no tempo de liberação do fármaco. Quando aumentou também a concentração do PVP (por exemplo, no filme F7), essa estruturação ficou mais firme, possivelmente devido a blenda polimérica formada pelos grupos hidroxil do PVA e grupos carbonila do PVP (ABDELRAZEK et al, 2010). É importante ressaltar que este filme F7 foi composto pelo menor teor de EC. Essa composição, possibilitou prolongar um pouco mais o tempo de liberação do fármaco. Já a concentração da EC, não se levou em consideração, devido estar em sua menor concentração em todos os filmes, com exceção do ponto zero. As formulações F9/F10 possuem uma maior proporção de EC em relação aos outros polímeros, dificultando a interação entre PVA e PVP, como foi observado nas caracterizações anteriores. Assim, no ponto central foi formando uma matriz mais suscetível à entrada do permeante (água) para a dissolução e consequente liberação mais rápida do IFA.

Assim, a proposta inicial foi de modificar a liberação do fármaco para promover um aumento no tempo de liberação, principalmente considerando a utilização do polímero EC, o qual já é conhecido e utilizado para esta função. Avaliando os resultados dos perfis de liberação, observou que a liberação obtida foi de um perfil muito rápido para todos os filmes analisados, possivelmente devido a interferência da EC. A dispersão de EC utilizada (Surelease[®]) é um composto aquoso contendo etilcelulose, hidróxido de amônia, triglicérides de cadeia média e ácido oleico (DEMERLIS; SCHONEKER; BORZELLECA, 2005), contendo também cerca de 25% (m/m) de plastificantes que pode ter contribuído para a liberação rápida do TrHC a partir das formulações.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises físico-químicas do TrHC confirmaram a qualidade do insumo farmacêutico ativo, o qual pôde ser utilizado no desenvolvimento dos filmes mucoadesivos.

A utilização do desenho fatorial de 2^3 , com repetição no ponto central, foi de extrema importância para auxiliar na definição das melhores concentrações dos polímeros, para obter bom desempenho durante as etapas de preparo da formulação e identificar a influência de cada componente na formulação.

Os filmes apresentaram aspecto homogêneo, alta resistência mecânica e mucoadesão. Esses atributos são desejáveis, pois contribuem para a permanência da formulação no local de administração e para uma maior disponibilidade do insumo farmacêutico ativo.

Os filmes mais promissores foram aqueles preparados com maior quantidade de PVA, PVP e EC. Entretanto a EC apresentou dificuldade de dispersão e homogeneização, gerando filmes com maior quantidade de bolhas e sem uniformidade. Desta forma, filmes com maior quantidade de EC foram desconsiderados, concluindo que os filmes não devem conter mais que 15% de EC.

O método analítico espectrofotométrico para o TrHC foi válido podendo ser utilizado para determinar o teor de fármaco nos filmes propostos.

A tecnologia aplicada promoveu a obtenção, de filmes farmacêuticos com características mecânicas e propriedades mucoadesivas adequadas, além de propiciar a liberação mais rápida do fármaco, possibilitando que a plataforma polimérica desenvolvida possa ser utilizada no desenvolvimento futuro de um sistema mucoadesivo de administração bucal com o objetivo de promover uma ação mais rápida do fármaco TrHC no alívio da dor, devido ao aumento de sua biodisponibilidade e conseqüente redução dos efeitos adversos gastrintestinais.

Esta plataforma também poderá ser utilizada na aplicação de outros fármacos que necessitam ter uma dose de ataque mais rápida para promover o efeito desejável.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, C. F. G. **Segurança dos excipientes utilizados pela indústria farmacêutica. 2015.** Dissertação de mestrado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2015.

ABDELRAZEK, E.M.; ELASHMAWI, I.S.; LABEEB, S.. Chitosan filler effects on the experimental characterization, spectroscopic investigation and thermal studies of PVA/PVP blend films. **Physica B**, v. 405, p. 2021–2027, 2010.

ALI, T.; SHOAI, M. H.; YOUSUF, R. I.; JABEEN, S.; MUHAMMAD, I. N.; TARIQ, A. Use of hydrophilic and hydrophobic polymers for the development of controlled release tizanidine matrix tablets. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, p. 799-818, 2014.

ALMEIDA, F. **Determinação de hidrocloridrato de tramadol e amitriptilina em saliva por Ic-ms. Sua aplicação em amostras de condutores no âmbito de um projecto de investigação europeu.** Dissertação de mestrado (Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses). Faculdade de Medicina – Universidades de Coimbra, Portugal, 2009.

ALMEIDA, H.; AMARAL M.H.; LOBÃO, P.; LOBO J.M.S. Applications of poloxamers in ophthalmic pharmaceutical formulations: an overview. **Expert Opinion on Drug Delivery**. 10(8), 1-13, 2013.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON. J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, p. 413–420, 1995.

AMNUAIKIT, C.; IKEUCHI, I.; OGAWARA, K. I.; HIGAKI, K.; KIMURA, T. Skin permeation of propranolol from polymeric film containing terpene enhancers for

transdermal use. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 289, p. 167-178, 2005.

ANDERS, R.; MERKLE, H. P. Evaluation of laminated muco-adhesive patches for buccal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.49, p. 231-240, 1989.

ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics**, v.71, n.3, p.505-518, 2008.

ARORA, P. MUKHERJEE, B. Design, Development, Physicochemical, and In Vitro and In Vivo Evaluation of Transdermal Patches Containing Diclofenac Diethylammonium Salt. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 91, p. 2076-2089, 2002.

ASTM SUBCOMMITTEE D20. 10 ON MECHANICAL PROPERTIES. Standard test method for tensile properties of thin plastic sheeting, 1995.

BARNHART, S. D.; SLOBODA, M. S. The future of dissolvable films. **Drug Delivery Technology**, v. 7, n. 8, p. 34-7, 2007.

BEZERRA, A. C. **Filmes de quitosana aditivados com extrato de hortelã-pimenta. 2018.** Dissertação de mestrado (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2018.

BIANCO, G.; SOLDI, M.S.; PINHEIRO, E.A.; PIRES, A.T.N.; GEHLEN, M.H.; SOLDI, V. Thermal stability of poly(N-vinyl-2pyrrolidone-co-methacrylic acid) copolymers in inert atmosphere. **Polymer Degradation and Stability**, 2003. v.80, p. 567-574.

BRAVO-OSUNA, I.; VAUTHIER, C.; FARABOLLINI, A.; PALMIERI, G. F.; PONCHEL, G. Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-

poly(isobutyl cyanoacrylate) core-shell nanoparticles. **Biomaterials**, v.28, n.13, p.2233-2243, 2007.

BUNHAK, E. J. et al. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. **Química Nova**, 30 (2): 312-317, 2007.

BRITISH PHARMACOPOEIA. The stationary Office: Pharmacopoeia Commission British, 2018, p. 1681.

BRUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de micropartículas obtidas a partir de extrato etanólico de própolis**. Dissertação de mestrado (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2002.

BRUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

CARVALHO, F. C.; CHOROLLI, M.; GREMIÃO, M.P.D. Plataformas Bio (Muco)Adesivas poliméricas Baseadas em Nanotecnologia para Liberação Controlado de Fármacos – Propriedades, Metodologias e Aplicações. **Polymers**, v. 24, n. 2, p. 203-213, 2014.

CARVALHO, F. C.; BRUSCHI, M. L.; EVANGELISTA, R. C.; GREMIÃO, M. P. D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutics Sciences**, v. 46, p. 1-17, 2010.

CHAN, L. W.; ONG, K. T.; HENG, P. W. S. Novel Film Modifiers to Alter the Physical Properties of Composite Ethylcellulose Films. **Pharmaceutical Research**, v. 22, p. 476-489, 2005.

CHATTOPADHYAY, P.; DHIMAN, S.; BORAH, S.; RABHA, B.; CHAURASIA, A. K.; VEER, V. Essential oil based polymeric patch development and evaluating its repellent activity against mosquitoes. **Acta Tropica**, v. 147, p. 45-53, 2015.

COSTA, A. C. S. **Caracterização de Atapulgita visando aplicação para reforço de materiais poliméricos**. Tese de dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2011.

DE SOUZA FERREIRA, S. B. Microparticles containing propolis and metronidazole: In vitro characterization, release study and antimicrobial activity against periodontal pathogens. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 19, p. 173–180, 2014.

DEMERLIS, C. C.; SCHONEKER, D. R.; BORZELLECA, J. F. A subchronic toxicity study in rats and genotoxicity tests with an aqueous ethylcellulose dispersion. **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 9, p. 1355–1364, 2005.

DESHMANE, S.; CHANNAWAR, M.; CHANDEWAR, A.; JOSHI, U.; BIYANI, K. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCL. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 1, p. 216–229, 2009.

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

DUMORTIER, L.; GROSSIORD, F.; AGNELY, J. C.; CHAUMEIL. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. **Pharmaceutical Research**. v. 23, no. 12, p. 2709–2728, 2006.

DUVALL, Abigail. Hidrocloridrato de tramadol. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v 26, n 1, p. 74-77, january 2017.

EUROPEAN Pharmacopoeia. 8.ed. Strasbourg: Council of Europe, 2018. p.1681.

FARIAS, M. G.; CARVALHO, C. W. P.; TAKEITI, C. Y.; ASCHERI, J. L. R. O efeito da permeabilidade ao vapor de água, atividade de água, molhabilidade e solubilidade em água em filmes de amido e polpa de acerola. **Embrapa Agroindústria Tropical**, p. 135 – 137, 2012.

FERREIRA, S. B. S.; MOÇO, T. D.; PANGONI, F. B. B.; JUNQUEIRA, M. V. BRUSCHI, M. L. Rheological, mucoadhesive and textural properties of thermoresponsive polymer blends for biomedical applications. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Material**, p.164 – 178, 2015.

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

FILHO, A. C. C. A.; MARCZYK, L. R. S. Efeitos da titulação de doses no perfil de tolerabilidade de Tramadol de liberação prolongada* em pacientes com dor crônica não-oncológica. **Acta ortopédica brasileira**, v. 11, p. 211-219, 2003.

FISHER, M. WATLING, A. SMITH, AND A. KNIGHT. Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan and chitosan-poloxamer 188. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**. Vol. 48, no.2, pp.138 – 145, 2010.

FLOREZ, J. Farmacologia Humana. 2ª edição. Barcelona: MassouSalvat Medicina 1992.

FRANKE, F., A. **Desenvolvimento tecnológico, caracterização e avaliação *in vitro* de dispersões sólidas contendo ácido ferúlico**. Tese de Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil, 2014.

GENDRE, C.; BOIRET, M.; GENTY, M.; CHAMINADE, P.; PEAN, J. M. Real-time predictions of drug release and end point detection of a coating operation by

in-line near infrared measurements. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 421, p. 237-243, 2011.

GOOD, R. J. On the definition of adhesion. **Journal of Adhesions**, v.8, p. 1-9, 1976.

GOODMAN, J. K. Evaluative procedures for film-forming materials used in pharmaceutical applications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, p. 77-83, 1962.

GRILC, B.; ZDOVC, J.; PLANINSEK, O. Advanced flow cell design for in vitro release testing of mucoadhesive buccal films. **Acta Pharmaceutica**, v.70, p. 359-371, 2020.

GUSTAVO, V.; GABAS, S.; CAVALCANTI, O. A. Influência da adição da goma arábica em filmes isolados de polímero acrílico. Estudo das propriedades de intumescimento e de permeabilidade. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 4, out./dez., 2003.

HAGERSTROM H, PAULSSON M, EDSMAN K. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method. **European Journal of Pharmaceutical Science**, p. 9-301, 2009.

HUANBUTTA, K.; SANGNIM, T. **Bioadhesives in Drug Delivery**, 1th edition, 2020.

HUANG, Y.; LEOBANDUNG, W.; FOSS, A.; PEPPAS, N. A. Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethered structures and site-specific surfaces. **Journal of Controlled Release**, v.65, n.1, p.63-71, 2000.

JACOB, Ricardo F. **Estudo das Propriedades das Blendas de Amido Termoplástico e Látex Natural**. Tese (Doutor em Ciências – Físico-Química) – Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

JONES, D. S.; BRUSCHI, M. L.; DE FREITAS, O.; GREMIÃO, M. P. D.; LARA, E. H. G.; ANDREWS, G. P. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. **International Journal Pharmaceutics**, p. 49–58, 2009.

KAREN, H. D.; PATEL, D. M.; JASAKIYA, A. R. PATEL, C. N. A review on oral strip. **American Journal of Pharmtech Research**, v. 2, n. 3, p. 60-70, 2012.

KIIL, S.; DAM-JOHANSEN, K. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. **Journal of Controlled Release**, v. 90, p. 1-21, 2003.

KUÇUK, A.; KADIOGLU, Y. Determination of tramadol hydrochloride in ampoule dosage forms by using UV spectrophotometric and HPLC-DAD methods in methanol and water media. **IL Farmaco**, v. 60, p. 163-169, 2004.

LEUNG, S. H. S.; ROBINSON, J. R. Polymer structure features contributing to mucoadhesion II. **Journal Controlled Release**, v.12, n.3, p.187-194, 1990.

LI, X-Q.; YE, Z-M.; WANG, J-B.; FAN, C-R.; PAN, A-W.; LI, C.; ZHANG, R-B. Filmes bucais mucoadesivos de tramadol para o controle eficaz da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 67(3), p. 231-237, 2017.

LOPES, C. M.; COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143-154, 2005.

MALANA, M., A.; ZOHRA, R. The release behavior and kinetic evaluation of tramadol HCl from chemically cross linked Ter polymeric hydrogels. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 1-10, 2013.

MANSUR, A. A. P.; MANSUR, H. S. Estimativa do grau de hidrólise do PVA através de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier. In: **Congresso Brasileiro de Polímeros**. p. 349-350, 2005.

MARANGON, A. A. S. **Compósitos de PVA/Caulinita e PVA/Caulinita Funcionalizada**. Tese de mestrado Dissertação (Engenharia e Ciência de Materiais, Programa de Pós-graduação em Engenharia - PIPE.). Universidade Federal do Paraná, 2008.

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

MORAES, I. C.; SILVA, D.; CARVALHO, G. G.; APARECIDA, R.; HABITANTE, Q. B.; BERGO, A. M. A.; SOBRAL, P. V. A. Influência do grau de hidrólise do poli(vinil álcool) nas propriedades físicas de filmes à base de blendas de gelatina e poli(vinil álcool) plastificados com glicerol. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n. 3, p. 738-745, 2008.

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

MUSCHERT, S.; SIEPMANN, F.; LECLERCQ, B.; CARLIN, B.; SIEPMANN, J. Drug release mechanisms from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72, p. 130-137, 2009.

NOBUSA, A., L. **Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de Indapamida de liberação prolongada**. Tese de Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo, Brasil, 2010.

OLIVEIRA, R. B. LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**. V 3 (1), 29-35, 2006.

PAPINI, J. Z. B.; CEREDA, C. M. S.; JÚNIOR, J. P.; CALAFATTI, S. A.; ARAÚJO, D. R.; TOFOLI, G. R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Evaluation of Hidrocloridrato de tramadol in Thermoreversible Gels. **BioMed Research International**, v 2017, pp 7, 27 July, 2017.

PEREZ, T. E., MEALEY, K. L., GRUBB, T. L., GREENE, S. A., COURT, M. H. Tramadol Metabolism to O-Desmethyl Tramadol (M1) and N-Desmethyl Tramadol (M2) by Dog Liver Microsomes: Species Comparison and Identification of Responsible Canine Cytochrome P450s. **Drug, Metabolism and Disposition**, p. 1963-1972, 2016.

PEREIRINHA, R. R.; FIGUEIRAS, A. R. R. Desenvolvimento de sistemas mucoadesivos para a administração controlada de fármacos. **Boletim Informativo Geum**, v. 7, n. 2, p. 63-81, 2016.

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- 33, 2004.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.

PREIS, M.; BREITKREUTZ, J.; SANDLER, N. Perspective: Concepts os printing Technologies for oral film formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, p. 578-584, 2015.

PRIETSCH, R. F., PEREIRA, R. A., BRAUNER, C. C., RABASSA, V. R., CORRÊA, M. N., DEL PINO, F. BURKERT. Formas farmacêuticas de liberação modificada utilizadas em ruminantes: uma revisão. **Science and animal health**, v. 2, n. 1, p. 3-26, 2014.

QLIKVIEW. Análise de Mercado. Disponível em: <<https://www.qlikview.com/>>. Acesso em: 19 fev. 2019.

RODRIGUES, I. R. **Síntese e caracterização de redes poliméricas à base de quitosana com PVP e PVA para aplicação na liberação controlada de fármacos**. Tese de Dissertação (Mestrado em Engenharia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2006.

ROSSI, S.; SANDRI, G.; CAMELLA, C.M. Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discovery Today: Technologies*, v. 2, n. 1, p. 59-65, 2005.

ROY, S.; PAL, K.; ANIS, A.; PRAMANIK, K.; PRABHAKAR, B. Polymers in mucoadhesive drug-delivery systems: a brief note. *Designed Monomers and Polymers*, v. 12, n. 6, p. 483-495, 2009.

SCHUG, S. A. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Therapeutics and clinical risk management*, v. 3, n.5, p. 717, 2007.

SHACKELFORD, J.F.; **Introduction to Materials Science for Engineers**. 4th edition, 1996.

SHAIKH, R.; SINGH, T. R. R.; GARLAND, M. J.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Mucoadhesive drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. p.89-100, 2011.

SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Drug Delivery*, v.57, n.11, p.1556- 1568, 2005.

SOBRAL, P. J. A. Estado da arte da tecnologia de filmes comestíveis no Brasil. In: **Simpósio Latino Americano de Ciência de Alimentos**, 2001.

SOSKOLONE, W. A.; FREIDMAN, M. F. Intra-periodontal pocket drug delivery systems. In: RATHBONE, M. J. (Ed.). **Oral mucosal drug delivery**, v. 74, p. 359-379, 1996.

STOOPS, W. W.; LOFWALL, M. R.; NUZZO, P. A.; CRAIG, L. B.; SIEGEL, A. J.; WALSH, S. L. Pharmacodynamic profile of hidrocloridrato de tramadol in humans: influence of naltrexone pretreatment. **Psychopharmacology**, v. 2012, p. 427-438, 2012.

SOUSA, H. M. X. **Filmes mucoadesivos à base de quitosana e pectina contendo anestésicos locais: avaliação da permeação e mucoadesão in vitro visando aplicação tópica em odontologia**. Tese de Dissertação (Mestrado em Odontologia). Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, 2018.

SURELEASE®, ETHYLCELLULOSE DISPERSION TYPE B NF. **Colorcon**, 2016. Disponível em: < <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/sustained-release/surelease>>. Acesso em: 04 de abr. de 2020.

TAVARES, J.C. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, 4ª Edição. Porto, 2001.

THOMAS, P.; GIBSON, M.D. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with focus on hidrocloridrato de tramadol HCl. **The American Journal of Medicine**, 101 (suppl 1A) 47-53, 1996.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 41.ed. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2018. p. 4149-4150.

VAZZANA, M.; ANDREANI, T.; FANGUEIRO, J.; FAGGIO, C.; SILVA, C.; SANTINI, A.; GARCIA, M.L.; SILVA, A.M.; SOUTO, E.B. TramadolHidrocloridade: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side

effEC, ts, co-administration of drugs and new drug delivery systems. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v 70, p. 234-238, 2015.

VERMA, N.; CHATTOPADHYAY, P. Preparation of Mucoadhesive Patches for Buccal Administration of Metoprolol Succinate: In vitro and In vivo Drug Release and Bioadhesion. **Trop. Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 1, p. 9-17, 2012.

VESEY, C.; KOSKA M. Stability of a Sparingly Soluble BCS Class I API Ethylcellulose Coated Multiparticulate. **Surelease, Aqueous Ethylcellulose Dispersion**, v.1, p. 1-4, 2011.

VIJAYAN, R.; AFSHAN, G.; BASHIR, K.; CARDOSA, M.; CHADHA, M.; CHAUDAKSHETRIN, P.; HLA, K. M.; JOSHI, M.; JAVIER, F.; KAYANI, A. G.; MUSBA, A. T.; NIMMAANRAT, S.; JAWIBOWO, D. P.; VIJAYANAND, P. Hidrocloridrato de tramadol: a valuable treatment for pain in Southeast Asian countries. **Journal of Pain Research**, p. 2567 – 2575, 2018.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. 2009.

VILLAÇA, J. C.; SILVA, L. C. R. P.; BARBOSA, L. H. F.; RODRIGUES, C. R.; LIRA, L. M.; CARMO, F. A.; SOUSA, V. P.; TAVARES, M. I. B.; CABRAL, L. M. Preparation and characterization of polymer/layered silicate pharmaceutical nanobiomaterials using high clay load exfoliation processes. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 20, p. 4094-4101, 2014.

WINTER, C. **Caracterização de filmes poliméricos utilizados em acabamento de couros**. Dissertação de Mestrado em Engenharia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

WOODLEY, J. Bioadhesion, new possibilities for drug administration? **Clinical Pharmacokinetics**, v.40, n.2, p.77-84, 2001.

YANG, M.; XIE, S.; LI, Q.; WANG, Y.; CHANG, X.; SHAN, L.; SUN, L.; HUANG, X.; GAO, C. Effects of polyvinylpyrrolidone both as a binder and pore-former on the release of sparingly water-soluble topiramate from ethylcellulose coated pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 465, p. 187-196, 2014.

ZHU, Z.; ZHAI, Y.; ZHANG, N.; LENG, D.; DING, P. The development of polycarbophil as a bioadhesive material in pharmacy. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, p. 218-227, 2013.