UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

HUGO ALEXANDRE SILVA FAVACHO

**Desenvolvimento de comprimidos com propriedades
mucoadesivas contendo anestésicos para aplicação bucal**

Ribeirão Preto
2018

HUGO ALEXANDRE SILVA FAVACHO

**Desenvolvimento de comprimidos com propriedades
mucoadesivas contendo anestésicos para aplicação bucal**

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/SP para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicamentos e
cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Osvaldo de Freitas

Versão corrigida da tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas no dia 23/03/2018. A versão original encontra-se
disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2018

RESUMO

FAVACHO, H. A. S. **Desenvolvimento de comprimidos com propriedades mucoadesivas contendo anestésicos para aplicação bucal. 2018.** 126f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Os anestésicos locais têm sido utilizados na clínica médica e odontológica com o objetivo de atenuar a dor nos procedimentos cirúrgicos. Tais fármacos são administrados usualmente por meio do uso de agulhas, o que pode diminuir o número de pacientes nos consultórios dentários, afugentados pelo medo desses dispositivos invasivos. Comprimidos mucoadesivos de dissolução rápida podem ser promissores em incorporar esses anestésicos e assim liberá-los topicamente com a finalidade de promover a anestesia de forma não invasiva. Neste intuito, comprimidos de dissolução rápida contendo os anestésicos locais cloridratos de prilocaína (PCL) e lidocaína (LDC) foram desenvolvidos por três métodos: i) compressão direta; ii) compressão após pré-processamento dos adjuvantes em secagem por atomização e iii) liofilização. Estes foram comparados em relação ao tempo de hidratação e desintegração para a escolha de uma plataforma para estudos de liberação, permeação e mucoadesão *in vitro*. Filme polimérico oclusivo com Eudragit S100 foi moldável e flexível para a finalidade de revestimento parcial. A massa total de desintegrantes nos comprimidos modularam sua hidratação e desintegração. Os comprimidos obtidos por liofilização apresentaram menores valores de tempo de hidratação e desintegração. Os efeitos de diluente (manitol), desintegrante (glicolato sódico de amido), promotores químicos de permeação (ácido oleico, Tween® 80 e propilenoglicol) e polímeros mucoadesivos (HPMC e pullulan) sobre liberação em éster de celulose e permeação em esôfago suíno foram avaliados. Os comprimidos apresentaram rápida liberação em uma hora. A liberação obedeceu a cinética de primeira ordem e o mecanismo de liberação foi governado pelo transporte não fickiano. A proporção de manitol e tipo de polímero mucoadesivo não teve influência significativa nos estudos de liberação. A quantidade de fármacos liberada diminuiu em comprimidos com desintegrantes e promotores químicos de permeação. Um significativo efeito sinérgico entre polímero mucoadesivo e promotores químicos no coeficiente de permeabilidade, fluxo e retenção de fármacos na mucosa foi observado. Quando comparado com comprimidos de HPMC com promotores químicos, o pullulan melhorou a permeação de fármacos através da mucosa. Mucoadesão dos comprimidos com diferentes polímeros foi avaliado. HPMC e pullulan melhoraram as propriedades mucoadesivas. Todos os comprimidos se mantiveram aderidos na região do epitélio durante uma hora. A nova plataforma de liberação de fármacos obtida pela combinação de tecnologias farmacêuticas de comprimidos por liofilização, com adição de promotores de permeação e pullulan como polímero mucoadesivo mostrou uma estratégia efetiva para o desenvolvimento de um sistema transbucal para LDC e PRC que pode ser usada para melhorar anestésica sem uso de agulhas

Palavras-chave: Anestesia local, cloridrato de lidocaína, cloridrato de prilocaína, comprimidos mucoadesivos, mucoadesão, mucosa oral, comprimidos orodispersíveis.

ABSTRACT

FAVACHO, H. A. S. **Development of tablets with mucoadhesive properties containing anesthetics for buccal application.** 2018. 126f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Local anesthetics have been used in medical and dental practice aiming at to become less painful some surgical procedures. Such drugs are typically administered through needles along surgical procedures, which decrease the number of patients in the dental offices, once many people are afraid of these invasive devices. Fast dissolving and mucoadhesive tablets could be promising for incorporating these anesthetics and thus releasing them topically in order to improve noninvasive anesthesia. Herein, it were developed fast dissolving tablets containing the local anesthetic drugs prilocaine (PRC) and lidocaine (LDC) hydrochloride. Three methods were used: a) direct compression of the mixture of components; b) pre-processing by spray drying adjuvants and c) freeze drying and these tablets. The tablets were compared in terms of wetting and disintegration time for the choice of a platform for further *in vitro* release, permeation and mucoadhesion studies. An occlusive polymeric film of Eudragit S100 showed suitable flexibility and plasticity according to purpose of coating the tablets. The total mass of disintegrants in formulations affected the wetting and disintegration of the tablets. Freeze dried tablets had lower wetting and disintegration time values as compared to the others. The effects of diluent (mannitol), disintegrant (sodium starch glycolate), chemical enhancers (oleic acid, Tween® 80 and propylene glycol) and mucoadhesive polymers (hydroxypropyl methylcellulose and pullulan) on the drug release from cellulose ester membrane and drug permeation through porcine esophageal mucosa were evaluated. Dissolution test showed fast release on one hour. The drug release data fit well to the First order expression and the release mechanism was non-Fickian transport. No significant influence of proportion of mannitol and type of mucoadhesive polymer on release studies was observed. Release of drugs decreased in tablets with disintegrant and chemical enhancers. A significant synergic effect between the mucoadhesive polymer and chemical enhancers on the permeability coefficient, flux and retention of drugs on mucosa was observed. As compared to HPMC for tablets containing chemical enhancers, pullulan improved the drug permeation through the mucosa. Mucoadhesion to tablets with different polymers was evaluated. HPMC and pullulan improve mucoadhesive properties. All tablets maintained in the attachment site of the epithelium for at least one hour. It conclusion, the novel drug delivery platform achieved by combining the pharmaceutical technologies of freeze-dried tablets comprising chemical enhancers and pullulan as mucoadhesive polymer displayed an effective strategy for the development of a transbuccal system for LDC and PRC that can be used to improve needle-free buccal anesthesia.

Keywords: local anesthesia, lidocaine hydrochloride, prilocaine hydrochloride, mucoadheive tablets, mucoahesion, oral mucosa, orodispersible tablets

1 INTRODUÇÃO

A anestesia local é usualmente aplicada para procedimentos odontológicos, rotineiros e cirúrgicos (CLARK; YAGIELA, 2010; GANZBERG; KRAMER, 2010; MALAMED; REED; POORSATTAR, 2010). Os anestésicos locais atuam pelo bloqueio reversível da condução do estímulo nervoso. Duas hipóteses são discutidas a respeito do bloqueio dos canais de sódio: a teoria da ligação dos fármacos à proteína canal de sódio voltagem-dependente e a teoria da interação dos fármacos com os componentes lipídicos das membranas, o que leva a alterações estruturais e dinâmicas da matriz lipídica e, conseqüentemente, a mudança conformacional do canal de sódio (ARAUJO; PAULA; FRACETO, 2008; COSTA; PAIVA; CAVALCANTI, 2005; GANZBERG; KRAMER, 2010; MCLURE; RUBIN, 2005).

Dentre os anestésicos locais, os fármacos lidocaína e prilocaína, pertencentes ao grupo das aminoamidas têm sido utilizados em associação, como alvo de estudo e na prática clínica. Como exemplo, o produto EMLA® (creme com mistura eutética de 2,5% de lidocaína base e 2,5% de prilocaína base) tem obtido sucesso em promover anestesia local em procedimentos pouco invasivos e como pré-anestésico. Tal fato se justifica pela duração média do efeito anestésico, com excelentes resultados farmacológicos juntamente com reduzidos efeitos adversos. A lidocaína possui rápida indução da anestesia enquanto que a prilocaína possui efeito vasodilatador duas vezes menor que a lidocaína, o que contribui para um efeito anestésico mais duradouro. No entanto, os anestésicos locais na forma de cloridrato penetram os tecidos mais eficientemente que a forma base (DAVIES; WILSON; CLEMENTS, 2011; GANZBERG; KRAMER, 2010; HAASIO et al., 1990; MALAMED, 2013; MCLURE; RUBIN, 2005; TADDIO et al., 2002).

A administração de anestésicos é feita normalmente de forma invasiva, utilizando formas farmacêuticas injetáveis que muitas vezes afugentam o paciente dos consultórios (TAHIR; GHAFOOR; KHAN, 2010; VERSLOOT; VEERKAMP; HOOGSTRATEN, 2008). Além disso, soluções anestésicas possuem estabilidade restrita, em decorrência da susceptibilidade a reações de hidrólise e contaminações microbianas. Como se não bastasse, o uso de agulhas na administração desses fármacos pode causar acidentes aos pacientes, quando aplicados de forma incorreta

(HILLERUP; JENSEN, 2006; MUTALIK, 2008; RENTON et al., 2010; ROOD, 2000; SAMBROOK; GOSS, 2011).

Para o uso odontológico, o desenvolvimento de plataforma para liberação tópica/local de anestésico que possibilite a substituição da anestesia local injetável é desejável. No entanto, o sucesso do desenvolvimento farmacotécnico apresenta desafios, pois os dispositivos devem possuir diversos atributos: i) perfil de liberação bimodal, ou seja, liberação inicial rápida para atingir o plano anestésico, desde que a permeação não seja fator limitante, seguido de liberação lenta para manter o plano anestésico durante o procedimento; ii) propriedades mucoadesiva, visando íntimo contato com a mucosa e manutenção no local de administração; iii) que a liberação ocorra somente em uma das faces do dispositivo, e as outras sejam impermeáveis, evitando o espalhamento da composição no ambiente bucal; que o fármaco não seja transportado para a região esofágica, o que levaria a sensações desconfortáveis de edema de glote no paciente.

A velocidade e extensão de liberação e permeação do fármaco podem ser moduladas com o uso de adjuvantes e processos adequados para a obtenção de formas farmacêuticas mucoadesivas (GRYCZKE et al., 2011; KAUR et al., 2011; KUMAR; GUPTA; SHARMA, 2012; NAUTIYAL et al., 2014; NITAN et al., 2012; SWAIN et al., 2010; ZHANG et al., 2010; ZHAO; AUGSBURGER, 2006).

O sistema de liberação de fármacos na cavidade bucal utiliza polímeros que podem aderir à mucosa bucal por hidratação, capilaridade, ligações de hidrogênio e atuam como sistema de liberação controlada/sustentada. Dentre as estratégias mucoadesivas que podem ser utilizadas para minimizar o desconforto do paciente de forma não invasiva e ainda contornar as limitações anatomofisiológicas da cavidade bucal, destacam-se os géis, pomadas, filmes e comprimidos (ABEBE et al., 2014a; GILHOTRA et al., 2014; HEARNDEN et al., 2012; KUMAR et al., 2012; LAFFLEUR, 2014; LAFFLEUR; BERNKOP-SCHNÜRCH, 2013; MORALES; MCCONVILLE, 2014a, 2014b; PALACIO; BHUSHAN, 2012; PATEL; LIU; BROWN, 2012; SENTHIL KUMAR et al., 2012; TANGRI; KHURANA; SATHEESH MADHAV, 2011).

Além da vantagem de autoadministração de forma não invasiva e sem dor, essas formas farmacêuticas possuem conveniência e facilidade de acessar a região de interesse na cavidade bucal, além de início rápido da ação farmacológica, e possibilidade de interrupção rápida e segura do tratamento caso seja necessário.

Várias técnicas de produção de comprimidos de liberação rápida têm sido discutidas na literatura, dentre elas, destacam-se as técnicas de liofilização, compressão direta dos componentes ou após pré-processamento em secagem por atomização, (BHOWMIK; CHIRANJIB; CHANDIRA, 2009).

Este trabalho teve por objetivo o desenvolvimento de comprimidos mucoadesivos para a liberação local de fármacos anestésicos na cavidade bucal, com o intuito de promover a pré-anestesia ou substituir a anestesia com uso de agulhas em procedimentos odontológicos.

Para isso, uma plataforma de liberação foi desenvolvida pela combinação de duas propriedades das formas farmacêuticas: capacidade mucoadesiva e o sistema *fast-dissolving*. Como desafio nesse estudo, o comprimido desenvolvido deve contemplar vários requisitos, como disponibilizar o fármaco rapidamente, manter o fármaco em íntimo contato com a mucosa em área restrita, liberar o fármaco no sentido unidirecional que permita permeação do fármaco através da mucosa, induzir o plano anestésico e mantê-lo por período de tempo adequado (aproximadamente 1 hora) e fácil remoção, pós-procedimento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANESTESIA

2.1.1 Histórico

O curso da história da civilização vem acompanhado pelas descobertas e invenções na medicina que permitiram a transformação da vida humana com melhorias no bem-estar e qualidade de vida.

Dentre as valiosas descobertas, a anestesia foi uma das que mais contribuíram para o aumento da longevidade média humana. Com o uso de anestésicos locais ou gerais, foi possível realizar procedimentos cirúrgicos de longa duração, pesquisa de substâncias biológicas em experimentação animal e realização de exames laboratoriais.

A busca de mecanismos para bloquear ou prevenir a dor tem sido um desafio desde a época de Hipócrates. Somente em 1846, William Morton documentou as propriedades do dietil éter (NICHOLAS, GREENE, 1971).

Posteriormente, os usos de óxido nítrico, clorofórmio, etileno, ciclopropano, tricloroetileno e divinil éter foram mencionados como meios de promover a anestesia (NICHOLAS, GREENE, 1971).

2.1.2 Anestésicos locais (ALs)

ALs são amplamente utilizados como agentes para a anestesia durante o trans-operatório e o pós-operatório. Os usos mais comuns são para a anestesia espinal, para o processo de excisão, procedimentos dermatológicos e odontológicos (ALSTER, 2013; BEIRANVAND; EATEMADI; KARIMI, 2016; WALSH; WALSH, 2011; BEIRANVAND; EATEMADI; KARIMI, 2016).

No procedimento anestésico em uma região tecidual, ocorre a perda da sensibilidade causada pela inibição do processo de condução dos nervos periféricos. A escolha do fármaco anestésico ideal ocorre pelo conjunto de promover a perda dessa sensibilidade sem que ocorra a indução da inconsciência. Além de ter o mínimo ou nenhuma toxicidade sistêmica, quando se trata de mucosa oral ou pele, o anestésico não pode causar irritação a esse tecido (MALAMED, 2013; KUMAR, 2015).

2.1.2.1 Aspectos químicos

Os ALs são bases fracas, com valores de pKa geralmente entre 7,6 a 9, o que leva a diferenças na proporção entre a forma ionizada e dissociada (MALAMED, 2013; MOORE; HERSH, 2010). Essas moléculas possuem dois grupamentos característicos: um grupamento aromático lipofílico ligado por uma cadeia intermediária a um grupo amina hidrofílico. Com base na natureza da ligação química entre os dois grupamentos, eles podem ser categorizados em dois grupos chamados ésteres [-O-CO-] e amidas [-NH-CO-] estão apresentados na Tabela 1. São exemplos de ésteres (estrutura 1) a benzocaína, procaína e tetracaína, e

exemplos de amidas (estrutura 2) a lidocaína, prilocaína, bupivacaína, dentre outros.

Estrutura 1

Anestésico local	R ₁	R ₂	Síntese	pKa
Benzocaína	-H	-CH ₃	1890	-
Procaína	-H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	1905	8,9
Tetracaína	-C ₄ H ₉	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	1930	8,6

Estrutura 2

Lidocaína	-CH ₃		1943	7,9
Etidocaína	-CH ₃		1970	7,7
Prilocaína	-H		1972	7,7
Mepivacaína	-CH ₃		1957	7,6
Bupivacaína	-CH ₃		1957	8,1
Ropivacaína	-CH ₃		1987	8,1

Tabela 1: Estrutura química de ALs. Fonte: Araújo et al. (2008) (ARAUJO; PAULA; FRACETO, 2008).

Os ésteres, como exemplo a tetracaína, benzocaína e procaína, dentre outros, apesar do benéfico efeito anestésico, eles são metabolizados por colinesterases plasmáticas. Um dos metabólitos, o ácido para-aminobenzóico

(PABA), está associado a reações alérgicas, por isso, existe a restrição de uso desse tipo de AL em pacientes alérgicos ao PABA. São menos importantes clinicamente em relação ao grupo amida (LUKAWSKA et al., 2009).

O grupo amida, representado por diversos ALs como bupivacaína, lidocaína, etidocaína e prilocaína, é bastante utilizado em procedimentos estéticos, médicos e odontológicos. Diferente dos ALs tipo éster, a metabolização dessa classe de anestésico ocorre via citocromo p450 (GANZBERG; KRAMER, 2010).

2.1.2.2 Mecanismo de ação

Os ALs quando utilizados para o controle da dor, atuam na inibição dos processos de excitação e condução do impulso nervoso ao longo das fibras nervosas, e assim, impedem que se alcance o limiar de excitabilidade de forma reversível, localizada e sem danificar a estrutura nervosa (ARAUJO; PAULA; FRACETO, 2008; BERTACCINI, 2010; GANZBERG; KRAMER, 2010; MCLURE; RUBIN, 2005; MOORE; HERSH, 2010).

O efeito dessas moléculas depende do potencial de membrana, da conformação do canal, do pH e do acesso aos poros que conduzem os íons.

Existem duas hipóteses que explicam os mecanismos pelos quais os fármacos ALs podem agir:

1. Os fármacos podem atuar por ligação à proteína canal de sódio, em que a porção não ionizada do AL atravessa a bainha e a membrana neural. No citoplasma do axônio, ocorre reequilíbrio entre ânions e cátions sendo que a forma catiônica se liga aos receptores nos canais dependentes de voltagem de sódio, especificamente na região D4-D6 da subunidade α e assim, impede a ativação do canal e, em consequência, a despolarização (KONDRATIEV; TOMASELLI, 2003).
2. Interação dos ALs com os componentes lipídicos da membrana. Nessa hipótese, autores sugerem que os ALs interagem de forma não específica com as membranas lipídicas para modificar a fluidez, microviscosidade,

permeabilidade das membranas e potencial eletrostático da bicamada lipídica. Essas alterações influenciam as funções dos canais de íons voltagem dependentes (TSUCHIYA; MIZOGAMI, 2013).

A intensidade de bloqueio neuronal é influenciada pelo diâmetro do nervo. Fibras com diâmetros menores necessitam de menores concentrações de AL quando comparadas a fibras com maiores diâmetros (BERTACCINI, 2010; KONDRATIEV; TOMASELLI, 2003; MCLURE; RUBIN, 2005).

A afinidade do AL pelos canais de sódio varia de acordo com o estado do canal. No geral, a afinidade é maior quando o canal de sódio está aberto e menor quando o canal está fechado.

Alterações no pH alteram a proporção de fármaco que está no estado ionizado e não ionizado. Somente a fração não ionizada pode passar pela membrana celular, mas é a droga ionizada que é ativa, de modo que mudanças no pH do meio podem alterar o efeito do AL. Tomando lidocaína como exemplo, a pH fisiológico cerca de 25% do fármaco está em estado não ionizado (lipofílico) e passará pela membrana celular. Uma vez intracelular, onde o pH é mais ácido, cerca de 86% de lidocaína é ionizada e, portanto, na forma ativa. Esta fração de fármaco ionizado se liga a dois locais de ligação no poro do canal de Na; na verdade, bloqueando a transmissão de íons de sódio. À medida que mais canais de sódio são bloqueados, o aumento do potencial de ação é atenuado e, eventualmente, a despolarização é insuficiente para propagação de potencial de ação e transmissão neuronal (MALAMED, 2013).

Formas farmacêuticas injetáveis são usadas para alcançar anestesia local na prática da odontologia restauradora. A administração de anestesia local em todos os tecidos no local de operação dentária é recomendada para a maioria dos pacientes para eliminar a dor e reduzir a salivação associada à preparação e restauração dentária. Para alcançar eficácia anestésica, o dentista deve ter um conhecimento profundo do estado físico e emocional do paciente e uma compreensão dos efeitos do fármaco anestésico a ser injetado e das vantagens e desvantagens da associação de fármacos vasoconstritores (HERSH; GIANNAKOPOULOS, 2010; RENTON et al., 2010; MALAMED; REED; POORSATTAR, 2010).

2.1.2.3 Lidocaína e Prilocaína

A lidocaína e prilocaína são bastante utilizadas na prática odontológica, pois possuem baixa toxicidade e médio tempo de duração de efeito (KING et al., 2017; KUMAR, 2015; SAXENA et al., 2013; TADDIO et al., 2002). O uso de lidocaína iniciou na década de 50 e tem sido protótipo anestésico local devido a segurança e eficácia (MOORE; HERSH, 2010). A prilocaína por Lofgren e Tegner é um análogo da lidocaína, no entanto com duração de efeito maior que a lidocaína (CALAYUD, JESUS; GONZALES, 2003).

Diversos estudos tem buscado o desenvolvimento de formas farmacêuticas utilizando esses tipos de fármacos anestésicos (ABU-HUWAJ et al., 2007a; CAVALLARI; FINI; OSPITALI, 2013; JACQUES et al., 1997; OKAMOTO et al., 2001).

No mercado, existem produtos que contem a combinação dos dois anestésicos lidocaína e prilocaína base, um deles, denominado EMLA® (Astrazeneca, King's Langley, Hertfordshire, Reino Unido) cujo nome comercial é abreviatura do termo *Eutectic mixture of local anesthetics*. Esse produto se apresenta como um creme composto pela emulsão óleo em água com 2,5% (m/m) de cada fármaco e é utilizado em aplicações tópicas para promover efeitos anestésicos. Haasio et al. (2009) demonstrou que a aplicação do creme EMLA ao períneo é uma alternativa efetiva, altamente satisfatória e fácil de aplicar em relação a anestesia local injetável para o reparo perineal (HAASIO et al., 1990). Quando as injeções dolorosas e a "ansiedade da agulha" são evitadas, a angústia do paciente sobre a sutura perineal pode diminuir e, em geral, melhor tolerada (FRANCHI et al., 2009). EMLA® demonstrou efetividade ao atuar na mucosa genital em um estudo com mulheres submetidas ao tratamento a laser de condilomas acuminados (RYLANDER et al., 1990).

Usualmente, o EMLA® não é indicado para a mucosa oral, mas vários autores relataram como sendo o agente tópico mais efetivo em odontologia (BARCOHANA; F DUPERON; YASHAR, 2003; DANESHKAZEMI et al., 2016; MCMILLAN; WALSHAW; MEECHAN, 2000). A combinação desses fármacos tem melhorado o efeito anestésico. Cubayachi et al. (2015) avaliou *in vitro* o perfil de

permeação da combinação desses fármacos dispersos em gel com a associação de iontoforese. Obtiveram resultados em que a combinação dos ALs lidocaína e prilocaína apresentaram rápido *onset* (CUBAYACHI et al., 2015).

2.2 BIOADESIVOS

2.2.1 Mucosa bucal

A via oral tem vantagens em relação a outras vias de administração de fármacos. A principal delas é a facilidade de administração, o que aumenta a aceitação dos pacientes. A mucosa bucal é facilmente acessível para a administração de fármacos. A camada mucosa presente na região bucal permite a liberação sustentada ou prolongada de fármacos a partir de dispositivos mucoadesivos (MANOHAR; SRIDHAR, 2012). Além disso, a barreira da mucosa bucal é mais permeável do que a pele, com taxa de absorção aproximadamente quatro vezes maior em relação a pele. Quando se compara com outras mucosas (nasal, intestinal, vaginal), a mucosa oral apresenta ainda a vantagem de ter reduzida atividade enzimática e, além disso, é menos sensível a danos e irritação do que o epitélio nasal (ROYCHOWDHURY; GUPTA; SAHA, 2011; SALAMAT-MILLER; CHITTCHANG; JOHNSTON, 2005).

Com isso, a mucosa bucal tem sido investigada como uma estratégia para a liberação controlada de agentes terapêuticos presentes em sistemas mucoadesivos.

A mucosa oral é uma via utilizada quando se deseja um efeito local ou geral. Quando o fármaco, por exemplo, é susceptível a degradação no trato gastrointestinal ou quando deseja evitar o efeito de primeira passagem. Nesses casos, ele pode ser administrado por via bucal e proporcionar efeito sistêmico, desde que a absorção não seja fator limitante (SALAMAT-MILLER; CHITTCHANG; JOHNSTON, 2005; SMART, 2005). Com a intenção de conhecer a interação dos fármacos com a mucosa oral, a histologia e anatomia da cavidade oral têm sido bastante estudadas. (GANDHI; ROBINSON, 1994a; KELLAWAY; PONCHEL; DUCHENE, 2002; SENTHIL KUMAR et al., 2012; SMART, 2005; GANDHI; ROBINSON, 1994a).

A mucosa bucal é um conjunto com diversos tecidos, o que demonstra diferentes propriedades de permeabilidade. As diferenças existentes nas propriedades de barreira refletem a estrutura do revestimento oral em diferentes regiões da boca (GANDHI; ROBINSON, 1994).

O epitélio da mucosa bucal é caracterizado por ser escamoso estratificado não queratinizado. Este tecido é coberto por muco, localizado abaixo da membrana basal, suportado por uma camada de tecido conjuntivo (lâmina própria) como mostrado na Figura 1. O muco é constituído por moléculas glicoproteicas, lipídeos, sais inorgânicos e mais de 95 % em massa de água, o que confere alta hidratação a sua superfície (KULKARNI et al., 2010; LAFFLEUR; BERNKOP-SCHNÜRCH, 2013; MITUL, PATEL; ASIF, KARIGAR; PRATIK, SAVALIYA/ MV RAMANA, ASHWINI, 2011; RATHBONE; PATHER; ŞENEL, 2015).

A mucosa bucal apresenta uma textura áspera, com espessura por volta de 500 a 800µm, enquanto a espessura da mucosa dos palatos mole e duro, o assoalho da boca, a língua e as gengivas medem cerca de 100-200 µm. A composição do epitélio também varia dependendo do local na cavidade oral. As mucosas das áreas sujeitas ao estresse mecânico (gengiva e palato duro) são queratinizadas. No entanto, as mucosas do palato mole, as regiões sublingual e bucal não são queratinizadas (GANDHI; ROBINSON, 1994).

Figura 1. Desenho esquemático das camadas que compõe a mucosa, adaptado de Patel et al. (2011).

2.2.2 Mucoadesão

2.2.2.1 Definição

Os sistemas bioadesivos são empregados com o intuito de promover melhor interação com superfícies biológicas por período de tempo prolongado, o que permite uma menor frequência de aplicação do dispositivo mucoadesivo. No ramo farmacêutico, esses sistemas tem sido alvo de estudos que visam controlar a liberação de fármacos no local de ação e assim, permitir um íntimo contato do medicamento com a mucosa oral por um tempo prolongado.

O termo bioadesão pode ser definido como o estado no qual dois materiais, sendo pelo menos um de natureza biológica, são mantidos aderidos por um período prolongado de tempo em virtude de forças interfaciais. Em sistemas biológicos, bioadesão podem ser classificados em três categorias (BODDUPALLI et al., 2010a;

GANDHI; ROBINSON, 1994; PALACIO; BHUSHAN, 2012; PONCHEL, 1997; TURNER, 2009; VAIDYANATHAN; VAIDYANATHAN, 2009), sendo elas:

- Tipo 1, em que ocorre a adesão entre duas fases biológicas, por exemplo, a agregação de plaquetas e a cicatrização de feridas.
- Tipo 2, a adesão de um componente biológico a um substrato não biológico, por exemplo, a formação de biofilmes em cateteres, lentes de contato e próteses
- Tipo 3, a adesão de um material de origem sintética ou natural em um substrato biológico, por exemplo, a adesão de formas farmacêuticas em tecidos biológicos

Nos casos em que a ligação é formada com a camada de muco que reveste a membrana mucosa, o termo mucoadesão pode ser usado como sinônimo de bioadesão. Portanto, enquanto a bioadesão é um termo usado para descrever as interações de aderência de adesivos com qualquer substância biológica ou derivada biologicamente, o termo mucoadesão é usado quando ocorre a ligação do adesivo com uma superfície de mucosa.

2.2.2.2 Mecanismo de mucoadesão

O mecanismo da mucoadesão geralmente é dividido em duas etapas: a fase de contato e a fase de consolidação.

A primeira fase é caracterizada pelo contato entre o sistema mucoadesivo e a membrana mucosa, com espalhamento e intumescimento dos polímeros. Na segunda fase, os materiais mucoadesivos são ativados pela presença de umidade. A umidade plastifica o sistema, permitindo que as moléculas mucoadesivas interpenetrem e se liguem por ligações de Van der Waals e ligações de hidrogênio a glicoproteínas presentes no muco.

2.2.2.3 Teorias de mucoadesão

Para explicar o processo de mucoadesão são propostas algumas teorias: a eletrônica, a de adsorção, a do umedecimento, a de difusão e a de fratura. Porém, as teorias propostas não ocorrem isoladamente, mas sim com a combinação dos fenômenos. Importante mencionar que os fenômenos que explicam o processo de mucoadesão são relacionados às características da formulação, bem como às características fisiológicas, como a espessura da camada de muco e a localização do tecido (BODDUPALLI et al., 2010a, 2010b; DERJAGUIN et al., 1977; KELLAWAY; PONCHEL; DUCHENE, 2002; SENTHIL KUMAR et al., 2012; SMART, 2005).

Teoria Eletrônica

Na teoria eletrônica, ocorrem atrações bioadesivas ao longo da interface entre o polímero mucoadesivo e a mucosa oral. Essas interações dependem da formação de uma bicamada elétrica por meio de transferência de elétrons entre as duas camadas (PEPPAS N. A., 1985).

Teoria do umedecimento

Na teoria do umedecimento, a adesão é explicada como um processo de incorporação. Polímeros adesivos penetram nas irregularidades da superfície dos substratos formando âncoras adesivas. Esta teoria aplica-se a sistemas líquidos que espalham pela superfície da mucosa. A capacidade em espalhar pode ser calculada por meio do ângulo de contato entre as duas superfícies, quanto menor for o ângulo de contato, maior a possibilidade de espalhamento. Além do ângulo de contato, essa teoria leva em consideração também o trabalho termodinâmico de adesão descrito como a soma da tensão superficial das duas fases aderentes menos a tensão interfacial entre as duas superfícies (LAFFLEUR, 2014; PEPPAS N. A., 1985).

Teoria da difusão

Na teoria da difusão, torna-se importante a interpenetração das cadeias do polímero e da mucina em uma profundidade suficiente para criar ligação adesiva. Quanto maior o grau de penetração das cadeias do polímero, maior será a força de

mucoadesão. A taxa de penetração depende do coeficiente de difusão, flexibilidade e natureza das cadeias mucoadesivas e do tempo de contato (BODDUPALLI et al., 2010a; LAFFLEUR, 2014; PEPPAS N. A., 1985).

Teoria da adsorção

De acordo com a teoria de adsorção, a interação entre o polímero mucoadesivo e a membrana mucosa ocorre por uma ou mais forças secundárias como a forças de Van der Waals, ligações de hidrogênio e ligações hidrofóbicas (BODDUPALLI et al., 2010a; LAFFLEUR, 2014; PEPPAS N. A., 1985).

Teoria da fratura

A teoria da fratura é bastante utilizada nos estudos de mensuração mecânica de mucoadesão. Analisa a força necessária para a separação de duas superfícies após a adesão ser estabelecida. Esta força é usualmente calculada em aparatos de tensão resistência em que se determina a força de ruptura pela razão da força máxima de destacamento e a área superficial total envolvida na interação adesiva (BASSI DA SILVA et al., 2017).

2.2.2.4 Rotas de absorção através da mucosa bucal

As rotas pelas quais os fármacos podem ser penetrar através da mucosa bucal são a difusão passiva, o transporte mediado por transportador ou a endocitose (GANDHI; ROBINSON, 1994; HEARNDEN et al., 2012; JANET HOOGSTRAATE; BODDÉ, 1993; KHANVILKAR; DONOVAN; FLANAGAN, 2001; LAFFLEUR; BERNKOP-SCHNÜRCH, 2013; MORALES; MCCONVILLE, 2014a). A difusão passiva através da mucosa oral pode ocorrer por espaços intercelulares (paracelular) ou através das membranas celulares (transcelular). Os fármacos podem permear por essas duas rotas simultaneamente, mas geralmente uma via é preferencial em relação à outra. A preferência ocorre de acordo com as propriedades físico-químicas do fármaco, como o coeficiente de partição. Os fármacos hidrofílicos tem maior capacidade de permear por espaços intercelulares, assim como, os fármacos lipofílicos tem maior capacidade de permear pela membrana celular. Uma vez que

o epitélio oral é estratificado, a permeação do soluto pode envolver uma combinação dessas duas rotas. Portanto, a rota de absorção pela mucosa que predomina é geralmente aquela que proporciona a menor quantidade de obstáculos à passagem.

2.2.2.5 Polímeros mucoadesivos

Sistemas adesivos poliméricos são usados no desenvolvimento de produtos com várias aplicações na odontologia e medicina. Os polímeros desempenharam um papel importante na concepção desses sistemas de modo a aumentar o tempo de permanência do agente ativo na região desejada.

Para que um polímero seja ideal quanto ao uso em sistemas mucoadesivos, ele e seus produtos de degradação não devem ser tóxicos e irritantes, deve aderir rapidamente ao local de aplicação, ter compatibilidade e fácil incorporação do fármaco, flexibilidade da cadeia polimérica para facilitar a interpenetração na camada do muco, além de ter estabilidade durante prazo de validade determinado.

Poliacrilatos

São polímeros que pertencem a classe química de acrilato derivados de ésteres do ácido acrílico. O poli (ácido acrílico) (PAA) possui excelentes características mucoadesivas devido os grupos carboxílicos terem afinidade em formar ligações de hidrogênio com as cadeias de oligossacarídeos da mucina. Além disso, esses polímeros tem a capacidade de estabelecerem ligações de van der Waals, que permitem maior interação com a camada de mucosa (CHATTERJEE et al., 2017; SALAMAT-MILLER; CHITTCHANG; JOHNSTON, 2005) .

Existem diversos polímeros nesta classe, dentre eles, citam-se o policarbofil (Noveon®) e o Carbopol® (GRABOVAC; GUGGI; BERNKOP-SCHNU, 2005; SINGLA; CHAWLA; SINGH, 2000). O policarbofil se diferencia do grupo dos carbômeros pela reticulação de suas cadeias. Ele é reticulado com divinilglicol enquanto que os carbômeros se distinguem por serem reticulados com alil

sacarose ou alilpentaeritritol (CHATTERJEE et al., 2017; SALAMAT-MILLER; CHITTCHANG; JOHNSTON, 2005) .

Esses dois polímeros são seguros e não tóxicos para a aplicação oral e amplamente estudados no desenvolvimento de plataformas mucoadesivas para a liberação de fármacos, além de serem usados em suspensões orais e comprimidos (ZHU et al., 2013).

Derivados de celulose

Os derivados de celulose também são amplamente utilizados no desenvolvimento de plataformas mucoadesivas. Existem diversos tipos de polímeros dessa classe, dentre eles destacam-se a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxietilcelulose (HEC) e carboximetilcelulose (CMC) (JAIN et al., 2013).

CMC parece ter as melhores propriedades mucoadesivas, uma vez que é um polímero aniônico com capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio. Por outro lado, o HPMC, por ter característica não iônica e não possuir grupos carboxílicos doadores de prótons tem menor capacidade de formar ligações mucoadesivas (CHATTERJEE et al., 2017).

Quitosana

A quitosana forma sistema polimérico catiônico. Quitosana é um polissacarídeo derivado da deacetilação da quitina. Caracteriza-se por ser hidrofílico, biocompatível, biodegradável e não tóxico. Diante dos efeitos mucoadesivos e a capacidade de formar cadeias poliméricas de revestimento, esse polímero é bastante estudado. O principal mecanismo de adesão da quitosana em mucosas ocorre pela interação eletrostática entre a carga positiva das aminas do polímero e a carga negativa dos resíduos do ácido siálico da glicoproteína, ocorre também a interpenetração de acordo com a flexibilidade das cadeias poliméricas (ABEBE et al., 2014b; SALAMAT-MILLER; CHITTCHANG; JOHNSTON, 2005).

Alginato de sódio

O alginato é um polissacarídeo obtido de algas marinhas como *Laminaria hyperborea* e *Macrocystis pyrifera*. Matrizes poliméricas contendo alginato são hidrofílicas e apresentam característica aniônica. A mucoadesão do alginato ocorre

pelo alto peso molecular e também pela flexibilidade de suas cadeias (LEE; MOONEY, 2012) .

Pectinas

As pectinas são complexos polissacarídeos solúveis em água, presentes em paredes celulares de diversos tecidos vegetais. Tem interesse na indústria farmacêutica e alimentícia pela capacidade de gelificar, podendo ser utilizado como agente espessante e mucoadesivo. As pectinas contem em sua estrutura cadeia linear de α -D-ácido galacturônico.

Apesar das pectinas serem descritas como polímeros que possuem baixas propriedades mucoadesivas em relação a outros polímeros mucoadesivos (DUCHÈNE; TOUCHARD; PEPPAS, 1988), estudos indicam sua importância em formulações com propriedades mucoadesivas. Baloglu et al. (2003) associou a pectina com o carbopol 934 em comprimidos e a força de destacamento e trabalho aumentaram em ensaios de mucoadesão em mucosa vaginal em relação a comprimidos contendo somente pectina (BALOĞLU *et al.*, 2003). Hagesaether e Sande (2008), ao investigar a interação de 6 tipos de pectina (diferentes graus de metoxilação e amidação) com a mucina, observou o grau de metoxilação é um parâmetro importante para a interação da pectina com a mucina. O grau de metilação moderado apresentou forte interação específica com mucina, provavelmente por ligações de hidrogênio enquanto que a introdução de grupos amida não influenciou na interação com a mucina (HAGESAETHER; SANDE, 2007).

Pullulan

Pullulan é um polissacarídeo de característica não iônica obtida da fermentação do fungo *Aureobasidium pullulans* (CHENG; DEMIRCI; CATCHMARK, 2011) Consiste de ligações entre unidades de maltotriose e α -1,6-glicosídico (CHENG; DEMIRCI; CATCHMARK, 2011).

Esse polissacarídeo tem recebido importância devido a suas distintas propriedades como a capacidade adesiva, capacidade de formar fibras e filmes biodegradáveis, a solubilidade em água e segurança. Diante disso, o pullulan tem sido utilizado em várias aplicações como em aditivos de alimentos e cosméticos, e

adjuvante farmacêutico, atuando como diluente, flocculante e adesivos (BULMAN et al., 2015; CHATAP et al., 2013; CHENG; DEMIRCI; CATCHMARK, 2011; FERREIRA et al., 2015; GALGATTE et al., 2013; GHERMAN et al., 2016; JAHANSHAHI-ANBUHI et al., 2014, 2016; LEE et al., 2015; LEONAVICIUTE et al., 2016; PATEL et al., 2012; PINAR et al., 2013).

2.3 COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Comprimidos orodispersíveis (CODs) são considerados formas farmacêuticas sólidas que tem a capacidade de serem dissolvidos ou desintegrados rapidamente na cavidade oral, resultando em solução ou suspensão sem a necessidade de água, com o intuito de facilitar a administração de fármacos (NITAN et al., 2012).

CODs foram definidos pelo FDA como "Uma forma farmacêutica sólida contendo substâncias medicinais que se desintegra rapidamente, geralmente em questão de segundos, quando colocada sobre a língua". A Farmacopeia Europeia usou o termo "comprimido orodispersível" como um comprimido que deve ser colocado na boca onde se dispersa rapidamente antes de engolir (BANDARI et al., 2008; NITAN et al., 2012). Varias terminologias são usadas para descrever um comprimido orodispersível pelos pesquisadores, como *melt in mouth tablet* (MMT); *fast-melting tablet* (FMT); *fast dissolving tablet* (FDT) / *fast disintegrating tablet* (FDT); *orally disintegrating tablet* (ODT); *rapidly disintegrating tablet* (RDT) e *orodispersible tablet* (OT). (BANDARI et al., 2008; DEY; MAITI, 2010; FU et al., 2004; HOSNY, KHALED; KHAMES, AHMED; ELHADY, 2006; NITAN et al., 2012; SHUKLA et al., 2009; SIDDIQUI; GARG; SHARMA, 2010).

CODs são sistemas de liberação não invasivos usados por pacientes que possuem dificuldade de deglutição tais como os idosos e crianças. Essas formas farmacêuticas são interessantes para a indústria farmacêutica devido às qualidades dessas tecnologias em poder melhorar a solubilidade de fármacos, permitir maior estabilidade, biodisponibilidade, segurança e ser um método mais econômico para a liberação de fármacos. São fatores que permitem adesão dos pacientes aos tratamentos .

Diante disso, os CODs são uma oportunidade de mercado, pois o desenvolvimento de novas tecnologias de liberação de fármacos e utilizá-las no desenvolvimento de produtos é fundamental para a sobrevivência das indústrias farmacêuticas, há que se considerar também que a medida que o tempo de patente de um fármaco se aproxima do fim, geralmente a detentora da patente desenvolve uma modificação molecular do fármaco ou melhora a forma farmacêutica, o que permite ao fabricante ampliar a exclusividade do mercado, a diferenciação única de produtos, a extensão da linha de produtos com valor agregado e ampliar a proteção de patentes, o que oferece ao paciente uma forma farmacêutica mais conveniente. São fatores que levam a um aumento da receita, ao mesmo tempo em que melhora a qualidade de vida dos pacientes (BANDARI et al., 2008; NEERAJ, 2017).

Os CODs necessitam de alguns pré-requisitos como a capacidade de dispersar na cavidade oral sem a adição de água, ter a capacidade de veicular alta quantidade de fármaco, ser compatível com os adjuvantes farmacotécnicos, poder mascarar o sabor dos fármacos, não deixar resíduos na boca após a desintegração, ter a capacidade de permanecer intacto nos processos de formulação, deve ser estável na faixa usual de temperatura e umidade (RAO, 2012; SHUKLA et al., 2009).

Para a elaboração de CODs, é fundamental a correta seleção de adjuvantes e o equilíbrio entre a dureza do comprimido e desintegração. Para definir, portanto, qual a melhor relação da resistência mecânica e tempo de desintegração, é importante observar que, a dureza do comprimido se relaciona com a capacidade de desintegração ao mesmo tempo com a friabilidade. Como muitos CODs são frágeis, existem chances de que o comprimido frágil sofra perdas ou desgastes durante o acondicionamento, transporte ou uso pelos pacientes. Nas etapas de produção de CODs é importante prevenir a laminação ou descroação com escolha de punções planas e o ajuste de força de compressão e/ou ajuste de teor de umidade para a coesão dos materiais. Além da friabilidade, outro ponto crítico a ser observado no controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas orodispersíveis é a higroscopicidade, devido a presença de adjuvantes hidrofílicos e a alta porosidade. É imprescindível a escolha de embalagens primárias que visam prevenir ou minimizar o teor de umidade e o contato com o ar.

2.3.1 Métodos de desenvolvimento de CODs

Diversos CODs já foram desenvolvidos e lançados no mercado utilizando diferentes métodos de produção, como os analgésicos Feldene fast melt, contendo o fármaco piroxicam da companhia farmacêutica Pfizer Inc, Zyprexa, Zyrof meltab, com o fármaco rofecoxibe, da empresa Zydus Cadila e Febrectol, contendo o paracetamol como princípio ativo, da empresa Prographarm (GUJARATI, 2017)

Para a escolha de adjuvantes é imprescindível observar a dissolução em água, características organolépticas, viscosidade e a compressibilidade. Em relação às características organolépticas, o habitual é o uso de açúcares, pois mascaram o sabor dos fármacos, dissolvem rapidamente na saliva e possuem boa solubilidade em água (HANNAN et al., 2016). Existem vários processos que podem ser aplicadas no desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis:

2.3.1.1 Compactação

Os métodos de compactação são utilizados na elaboração de CODs, onde os sólidos compactos são obtidos por compressão dos granulados por via úmida ou seca e também a compressão direta, a partir da mistura de fármaco(s) e excipientes.

a) Método de compressão direta

O método de compressão direta é utilizado para o preparo de comprimidos convencionais. Tem como vantagem o baixo custo, facilidade de operação, menor número de operações unitárias e permitem maiores teores de fármaco (WAGH et al., 2010).

Nesse método, CODs são obtidos por compactação direta da mistura de fármaco e excipientes sem nenhum tratamento preliminar na fase de pré-compressão. A mistura a ser compactada deve ter propriedade de fluxo adequada e compressibilidade. GULSUN et al. (2017) desenvolveram comprimidos por compressão direta de furosemida contendo celulose microcristalina e hidroxipropilmetilcelulose. Os resultados mostraram boas características de

compressibilidade e ainda, os estudos de dissolução revelaram que mais de 85% do fármaco foi dissolvido em 15min a partir do COD (GULSUN et al., 2017).

Esta técnica pode ser aplicada a comprimidos de dissolução rápida por causa da alta disponibilidade de adjuvantes, especialmente desintegrantes e excipientes à base de açúcar.

b) Adição de superdesintegrantes

O que facilita a desintegração do comprimido obtido por essa técnica é a presença de agentes desintegrantes ou superdesintegrantes com alta capacidade de hidratação o que, conseqüentemente, facilita a desagregação em tamanhos menores do comprimido após o intumescimento (BANDARI et al., 2008).

O intumescimento ocorre após o transporte da água proveniente da saliva e/ou da mucosa por capilaridade. A desagregação conseqüentemente aumenta a área de superfície de contato dos excipientes e fármacos na mucosa oral e com isso, aumenta a quantidade cedida de fármacos a serem disponíveis para a absorção.

Os superdesintegrantes mais utilizados são o glicolato sódico de amido, croscarmelose sódica e crospovidona. Eles podem ser usados isoladamente ou em conjunto (GALGATTE et al., 2013; SHAKAR et al., 2012). Comprimidos obtidos por técnicas de compressão direta utilizando a combinação dos super desintegrantes croscarmelose e glicolato sódico de amido apresentaram capacidade de melhorar a solubilidade e taxa de dissolução de gliclazida (SHARAD K; SUNITA S, 2017).

c) Excipientes baseados em açúcar

Outro método de preparo de CODs por compactação é pelo uso de excipiente baseados em açúcar como a dextrose, frutose, maltose, dentre outros que apresentam alta solubilidade em água e a capacidade de mascarar o sabor do fármaco (FU et al., 2004; KULKARNI et al., 2011).

d) Granulação por fusão

A granulação por fusão é um processo pelo qual os pós são dispersos por agitação em um aglutinante que funde durante o processo. Diferentes tipos de cera

de baixo ponto de fusão podem ser usados como monostearato de glicerila, ácido palmítico e ácido mirístico (PK et al., 2017).

Na granulação por fusão, o fármaco e um transportador solúvel em água são misturados e posteriormente aquecidos até a sua fusão. A massa fundida é solidificada rapidamente em um banho de gelo sob agitação mecânica vigorosa e posteriormente é pulverizada e tamisada. O fundamento da técnica está no rápido arrefecimento que resulta na super saturação do fármaco como resultado do aprisionamento de moléculas de soluto na matriz por solidificação instantânea. As ceras atuam não somente como aglutinante como aumentam a resistência física dos comprimidos e atuam na desintegração dos comprimidos à medida que derretem na boca e se solubilizam rapidamente sem deixarem resíduos. O processo de solidificação pode ser conseguido em placas de aço inoxidável resfriadas (ARUNACHALAM et al., 2010; PK et al., 2017).

Perissuti et al. (2003) desenvolveram um COD por essa técnica com o fármaco carbamazepina, envolvendo polietilenoglicol (PEG) 4000 como um aglutinante de fusão e lactose mono hidratada como diluente hidrófilo (PERISSUTTI et al., 2003). Apesar do sucesso na concepção dessa forma farmacêutica, verificaram a necessidade do uso de crospovidona na mistura de granulação para facilitar a desintegração e dissolução. Resultados similares foram encontrados por Patel et al. (2008) utilizando o fármaco oxcarbazepine (PATEL; CHOTAI; PATEL, 2008).

e) Granulação por via úmida

A granulação por via úmida é uma técnica de preparo de CODs em que sob agitação, é adicionado o aglutinante na massa a ser granulada contendo os componentes da formulação. Estes grânulos após a tamisação e secagem são compactados para formar os CODs (PARKASH et al., 2011). Este método tem a desvantagem de possuir diversas etapas operacionais o que leva ao maior tempo em relação aos outros métodos, além disso, esse método não é adequado para fármacos termolábeis ou hidrolisáveis.

Solanki e Dahima (2011) compararam CODs elaborados pelos métodos de granulação por via seca e úmida e observou em seus ensaios de liberação no meio tampão fosfato que comprimidos elaborados por granulação seca apresentaram maior

quantidade de aceclofenaco liberado em relação aos comprimidos elaborados a partir de granulação por via úmida (SOLANKI; DAHIMA, 2011).

A granulação por via úmida geralmente associa o uso de desintegrantes para promover a redução do tempo de desintegração (JAN; SIRAJ, 2011).

f) Sublimação

O fundamento desta técnica é adicionar ingredientes sólidos inertes voláteis. Dentre esses ingredientes, têm sido utilizada a cânfora, uréia, bicarbonato de amônia, dentre outros (AHMED, 2012; BADGUJAR; MUNDADA, 2011; BANDARI et al., 2008). Após a compactação da mistura desses componentes com fármacos e outros adjuvantes, a substância volátil é removida sublimação e então se formam poros na matriz do comprimido (KOIZUMI et al., 1997). Comprimidos de cloridrato de propafenona foram elaborados por essa técnica utilizando cânfora como agente de sublimação e os comprimidos obtidos apresentaram altas taxas de dissolução (ABD EL RASOUL; SHAZLY, 2017).

Khemariya et al. (2010) também utilizou a cânfora como agente de sublimação em formulação contendo o anti-inflamatório meloxicam e observou diferença no tempo de desintegração de CODs com agente de sublimação em relação aos CODs sem o agente, ainda observou que o tempo de desintegração diminui com o aumento da concentração da cânfora (KHEMARIYA, PRASHANT; GAJBHIYE, KAVITA, VAIDYA, VIKAS DEEP; JADON, RAJESH SINGH; MISHA, SACHIN; SHUKLA, AMIT; BHARGAVA, MOHIT; SINGHAI, SANJAY K; GOSWAMI, 2010).

No entanto, tem que se observar a necessidade de associar a técnica de sublimação com agentes superdesintegrante com intuito de diminuir o tempo de desintegração, como apresentado nos resultados de Sharma et al. (2010), em que CODs de ranitidina com superdesintegrantes desintegraram em menor tempo quando comparado com CODs elaborados com bicarbonato de amônia (SHARMA et al., 2010).

g) Co-processamento via secagem por atomização

A técnica de secagem por aspersão é amplamente utilizada na área farmacêutica, como na produção de extratos secos obtidos por secagem de extratos vegetais para produção de fitoterápicos, na produção de sistemas

microparticulados com intuito de controlar a liberação e a estabilidade de fármacos e pode ser usada para preparar matrizes para a produção de comprimidos de dissolução rápida (PARK et al., 2012).

Usando a técnica de secagem por atomização, pode-se otimizar as etapas de desenvolvimento do comprimido por meio da melhoria de compactabilidade, fluidibilidade e higroscopicidade comparado com pós ou grânulos contendo excipientes individuais ou em misturas físicas. Com a melhoria dessas propriedades, pode se controlar a produção de bases de excipientes, com a redução do número de unidades operacionais. Diante disso, a eficiência de produção é aumentada e os custos de produção são reduzidos, o que torna essa técnica com vários benefícios econômicos para a indústria farmacêutica (GONNISSEN et al., 2008).

Nesse processo, para o desenvolvimento de comprimidos com velocidade de dissolução rápida, são obtidos pós por meio da secagem por aspersão de uma matriz de suporte particulada em que esse produto intermediário apresenta partículas secas com tamanhos reduzidos e alta porosidade. A matriz de suporte e os outros componentes da formulação são posteriormente misturados com o fármaco e a mistura é compactada para a obtenção do comprimido (KUMAR et al., 2012).

Mishra et al. (2006) relataram a aplicação deste processo na produção de comprimidos de dissolução rápida. Nesse estudo, foi elaborada uma matriz em suspensão contendo manitol, celulose microcristalina, aspartame e os superdesintegrantes croscarmelose sódica, AMG e pirrolidona. Dentre bases preparadas com diferentes superdesintegrantes, a melhor técnica foi a que utilizou a base seca por atomização contendo croscarmelose em relação aos outros superdesintegrantes e em relação aos comprimidos obtidos por compressão direta contendo os mesmos componentes. Essa formulação de CODs apresentou melhor propriedade de fluxo e aumentou a dissolução tanto para o fármaco com alta (cloridrato de metoclopramida) quanto com baixa solubilidade em água (valdecoxibe).

Em trabalho realizado por Maheseari et al. (2013), foi possível aumentar a solubilização e dissolução de naproxeno utilizando a tecnologia de solubilização micelar acompanhado da secagem por atomização. A secagem por atomização

resultou na conversão da solução micelar em pós com melhores propriedades de fluidez e compressibilidade (DURGA MAHESWARI, 2013).

h) Processo de fibras de sacarídeos fundidos (*Cotton candy process*)

O processo *Cotton candy*, também chamado de *candy-floss* constitui a base da tecnologia FlashDose[®], desenvolvido pela empresa Fuix. Nesta técnica, o COD é desenvolvido por meio de uma matriz com alta porosidade de fibras de sacarídeos ou polissacarídeos. Os filamentos então podem ser moídos e misturados com o fármaco e outros excipientes e posteriormente, a mistura ser compactada para o produto final (BANDARI et al., 2008).

2.3.1.2 Moldagem

A técnica por moldagem utiliza componentes solúveis tais como o açúcar, que facilitam a desintegração e dissolução. A mistura em pó dos componentes é umedecida em um solvente hidroalcoólico. Essa mistura umedecida é adicionada em placas de moldes e compactada com força de compressão menor que os comprimidos convencionais. O solvente é então removido por secagem ao ar. Os comprimidos moldados possuem uma estrutura porosa que melhora a dissolução. Esses comprimidos se desintegram mais rapidamente e podem mascarar o sabor dos fármacos. No entanto, essa técnica elabora CODs com reduzida resistência mecânica, que possibilitam a erosão e ruptura durante o manuseio (BADGUJAR; MUNDADA, 2011).

2.3.1.3 Liofilização

Liofilização é um processo no qual uma dispersão aquosa congelada é colocada sob pressão reduzida, a fim de que o solvente seja eliminado por sublimação a baixas temperaturas. Na dispersão, as moléculas de água são separadas dos polímeros, nos quais o rearranjo é impedido durante a fase do congelamento. Dessa maneira, evita-se a formação de cristais de gelo. A remoção das moléculas de água ocorre por secagem sob pressão reduzida em baixa temperatura. Após a sublimação

da água, a matriz liofilizada permanece com a rede formada pelas cadeias dos polímeros (LIEW; ODENIYI; PEH, 2016).

Diversos componentes podem ser utilizados para a elaboração desse tipo de COD, como dextrinas, hidroxipropilcelulose e goma xantana que atuam como agentes formadores da matriz, diluentes (exemplo manitol) que garantem a dureza da matriz, o agente protetor de colapso (por exemplo, glicina e L-arginina), atua na conservação da forma do comprimido durante a sublimação do solvente. A essa dispersão também pode ser necessário utilizar agentes flocculante para garantir a dispersão uniforme das partículas do fármaco (por exemplo, a goma xantana e acácia), preservantes como os parabenos, promotores de permeação (exemplos: polissorbatos, lauril sulfato de sódio, entre outros) e flavorizantes e edulcorantes para garantir agradável sensação na região bucal (AHMED; NAFADI; FATAHALLA, 2006; ALHUSBAN; PERRIE; MOHAMMED, 2010).

Essa técnica tem a vantagem de elaborar comprimidos com alta capacidade de dissolução e melhorar a solubilidade de fármacos. No entanto, tem a limitação pelo alto custo de equipamentos e processamento. Além disso, possui menor resistência mecânica frente ao manuseio (SZNITOWSKA; ACZEK; KLUNDER, 2005).

CODs elaborados por liofilização são altamente higroscópicos e devem ser protegidos do ar e umidade. Corveleyn e Remon (1999) avaliaram a estabilidade de CODs obtidos por liofilização a partir de duas formulações diferentes (uma formulação de suspensão e outra sendo emulsão óleo em água) contendo hidroclorotizada frente a vários valores de umidade relativa e embalagens primárias. As embalagens contendo os materiais PVC/Alumínio e PVC-PVDC/Alumínio não ofereceram proteção adequada em relação à porosidade, perda da dureza e microestrutura. Sugeriram então o armazenamento desses CODs obtidos por liofilização em blísteres contendo outros filmes poliméricos, como polipropileno ou blísteres alumínio/alumínio (CORVELEYN; REMON, 1999).

Baseadas na técnica da liofilização existem tecnologias patenteadas para elaboração de CODs como o Lyoc (Farmalyoc), no qual o CODs é formado a partir da liofilização de uma emulsão óleo em água, a técnica QuickSolv (Janssen Pharmaceutica) baseado na remoção da água da dispersão contendo fármaco a

partir da extração por álcool em excesso, e Zydis (R.P. Scherer Corporation) (BERA, AJOY; MUKHERJEE, 2013; HIRANI; RATHOD; VADALIA, 2009; SHUKLA et al., 2009; FU et al., 2004; HIRANI; RATHOD; VADALIA, 2009).

Lal et al. (2017) conduziram um estudo de para desenvolver uma formulação com lopinavir e ritonavir para o tratamento de HIV, com excipientes seguros para crianças utilizando a técnica de liofilização em alvéolos de blisters. O desafio para o desenvolvimento de formulações CODs com esses fármacos é que são altamente hidrofóbico o que necessitaria de um solvente orgânico para a dispersão desses fármacos, não sendo seguro para crianças. Nesse estudo constataram a viabilidade de produção de CODs por liofilização contendo esses fármacos retrovirais para população pediátrica (LAL et al., 2017).

A técnica de preparo de formas farmacêuticas orodispersíveis por liofilização também pode ser associada com tecnologia de sistemas mucoadesivos, como o estudo conduzido por Kassem (2015) em que descreve o desenvolvimento de esponjas de liberação sustentada mucoadesiva contendo quitosana para liberação bucal de cloridrato de bupirone. Em outro estudo, foi desenvolvido um sistema de liberação microbica contendo dapivirina. O comprimido vaginal foi obtido por liofilização e após desintegração, se reconstitui em gel mucoadesivo para a liberação do fármaco. Comparado a formulações convencionais de géis, os CODs preparados por essa técnica podem aumentar a estabilidade de fármacos susceptíveis a hidrólise, facilitar a administração, aumentar a adesão do paciente ao tratamento, não necessitam de conservantes antimicrobianos e podem aumentar o tempo de residência durante a mucoadesão (WOOLFSON et al., 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver comprimidos de desintegração rápida com propriedades mucoadesivas para liberação dos anestésicos cloridratos de prilocaína e lidocaína na cavidade bucal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Covalidar o método analítico de quantificação dos fármacos lidocaína e prilocaína livres, em formulações e em tecido biológico
- b) Obter diferentes formulações mucoadesivas contendo cloridrato de lidocaína e prilocaína, pelo método de compressão direta;
- c) Obter diferentes formulações mucoadesivas contendo cloridrato de lidocaína e prilocaína, pelo método de compressão de composição coprocessada por secagem por atomização;
- d) Obtenção de diferentes formulações mucoadesivas contendo cloridrato de lidocaína e prilocaína, pelo método de liofilização;
- e) Desenvolver filme de revestimento hidrofóbico e oclusivo para comprimidos elaborados por compressão direta, compressão de composição coprocessada por secagem por atomização e liofilização;
- f) Comparar os métodos de obtenção dos comprimidos, em termos de tempo de desintegração e tempo de hidratação dos comprimidos;
- g) Avaliar as características morfológicas dos comprimidos desenvolvidos;
- h) Avaliar a interação entre os fármacos cloridrato de lidocaína e cloridrato de prilocaína e excipientes dos comprimidos elaborados por liofilização pelos métodos de calorimetria diferencial exploratória
- i) Avaliar os perfis de liberação e de permeação dos fármacos a partir dos comprimidos;
- j) Avaliar a força de destacamento, trabalho de mucoadesão e tempo de residência dos comprimidos em mucosa esofageal suína.

4 CONCLUSÕES

- Os comprimidos desenvolvidos apresentaram características físico-químicas satisfatórias tendo em vista sua finalidade;
- Existe uma correlação da concentração de superdesintegrante em relação ao tempo de hidratação e captação de água;

- Os comprimidos liofilizados apresentaram melhores resultados quando comparados aos comprimidos obtidos por compressão direta e por compressão dos componentes coprocessados por secagem por atomização em relação ao tempo de desintegração e tempo de hidratação, em decorrência da alta porosidade em sua estrutura;
- O filme de revestimento desenvolvido para os comprimidos liofilizados apresentou aspecto visual e flexibilidade adequada, podendo ser utilizado como molde para o confinamento do núcleo de comprimidos obtidos por liofilização;
- A formulação obtida por liofilização, correspondente a concentração de 2% de gelatina é a que apresentou melhor relação custo benefício;
- Não houve incompatibilidade fármacos-excipientes;
- O aumento da concentração do glicolato sódico de amido pode dificultar a liberação dos fármacos
- As matrizes obedeceram a cinética de primeira ordem, com mecanismo de liberação controlada pelo relaxamento das cadeias poliméricas;
- Os comprimidos obtidos por liofilização apresentaram excelente perfil de permeação, sendo que CL8 apresentou melhores resultados nos parâmetros obtidos a partir da permeação, como tempo de latência, fluxo, coeficiente de permeação e retenção na mucosa;
- Modificações simples na composição das formulações como o diluente e superdesintegrante permitem modular o mecanismo e extensão da liberação dos fármacos, de acordo com a necessidade clínica;
- O aumento de quantidades permeadas e do fluxo de fármacos no estado estacionário foi mais evidente para formulação contendo promotores de permeação do que formulações sem promotores de permeação, isto foi provavelmente associada à natureza lipofílica, que pode facilitar a permeação através do tecido lipofílico;
- Comprimidos contendo pullulan como polímeros mucoadesivos e promotores químicos de permeação facilitaram o fluxo de fármacos anestésicos em decorrência da combinação de mucoadesão e alteração na barreira lipídica;
- Os comprimidos avaliados apresentaram trabalho de mucoadesão e tempo de permanência no tecido mucoso adequado para a finalidade proposta.

- A associação das tecnologias farmacêuticas sistemas *fast dissolve*, sistemas mucoadesivos, revestimento e promotores químicos de permeação nas plataformas desenvolvidas permitiu aumentar a permeação de anestésicos *in vitro*.

5 REFERÊNCIAS

ABD EL RASOUL, S.; SHAZLY, G. A. Propafenone HCl fast dissolving tablets containing subliming agent prepared by direct compression method. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 7, p. 1086–1092, 2017.

ABDEL-RAHMAN, S. I.; MAHROUS, G. M.; EL-BADRY, M. Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 17, n. 4, p. 283–288, 2009.

ABEBE, A. et al. Review of bilayer tablet technology. **International Journal of Pharmaceutics** **461 (2014) 549– 558 Contents**, v. 461, p. 549–558, 2014a.

ABEBE, A. et al. Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 591–8, 2014b.

ABU-HUWAIJ, R. et al. Potential mucoadhesive dosage form of lidocaine hydrochloride: II. In vitro and in vivo evaluation. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 4, p. 437–448, 2007a.

ABU-HUWAIJ, R. et al. Mucoadhesive Dosage form of Lidocaine Hydrochloride : I . Mucoadhesive and Physicochemical Characterization Mucoadhesive Dosage form of Lidocaine Hydrochloride : **Drug Development and Industrial Pharmacy ISSN:**, v. 33, p. 855–2007, 2007b.

AHMED, D. K. Formulation and Optimization of Oral Fast Dissolving Prochlorperazine Maleate Tablets. **Iraqi J Pharm Sci**, v. 21, n. 1, p. 46–55, 2012.

AHMED, I. S.; ABOUL-EINIEN, M. H. In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 1, p. 58–68, 2007.

AHMED, I. S.; NAFADI, M. M.; FATAHALLA, F. A. Formulation of a fast-dissolving ketoprofen tablet using freeze-drying in blisters technique. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 32, p. 437–442, 2006.

ALEXANDER, A.; SHARMA, M.; TRIPATHI, D. K. Polymers and Permeation Enhancers: Specialized Components of Mucoadhesives. **Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 1, p. 91–95, 2011.

ALHUSBAN, F.; PERRIE, Y.; MOHAMMED, A. R. Formulation and characterisation of lyophilised rapid disintegrating tablets using amino acids as matrix forming agents. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, n. 2, p. 254–262, 2010.

ALSTER, T. Review of Lidocaine / Tetracaine Cream as a Topical Anesthetic for Dermatologic Laser Procedures. **Pain Therapy**, v. 2, p. 11–19, 2013.

ANANDA REDDY, K.; VENUGOPAL, K. Formulation and in vitro evaluation of buccal tablets of piroxicam. **International Journal of Chemical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 399–412, 2012.

ARAUJO, D. R.; PAULA, E.; FRACETO, L. F. ANESTÉSICOS LOCAIS: INTERAÇÃO COM MEMBRANAS BIOLÓGICAS E COM O CANAL DE SÓDIO VOLTAGEM-DEPENDENTE. **Quimica Nova**, v. 31, n. 7, p. 1775–1783, 2008.

ARUNACHALAM, A. et al. ISSN : 2230-7346 FAST DISSOLVING DRUG DELIVERY SYSTEM : A REVIEW. **Journal of global trends in pharmaceutical sciences**, v. 1, n. 1, p. 92–110, 2010.

BADGUJAR, B. P.; MUNDADA, A. S. **The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review** *Acta Pharmaceutica*, 2011.

BALA, R.; KHANNA, S.; PAWAR, P. K. Formulation and optimization of fast dissolving intraoral drug delivery system for clobazam using response surface methodology. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 4, n. 3, p. 151–159, 2013.

BALOĞLU, E. et al. An in vitro investigation for vaginal bioadhesive formulations: Bioadhesive properties and swelling states of polymer mixtures. **Farmaco**, v. 58, n. 5, p. 391–396, 2003.

BANDARI, S. et al. Orodispersible tablets: An overview. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 2, n. 1, p. 2, 2008.

BARCOHANA, N.; F DUPERON, D.; YASHAR, M. **The relationship of application time to EMLA efficacy**. [s.l: s.n.]. v. 70

BARRY, B. W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 14, p. 101–114, 2001.

BASSI DA SILVA, J. et al. A critical review about methodologies for the analysis of mucoadhesive properties of drug delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 7, p. 1053–1070, 2017.

BAYRAK, Z. et al. Formulation of zolmitriptan sublingual tablets prepared by direct compression with different polymers: In vitro and in vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, n. 3, p. 499–505, 2011.

BEIRANVAND, S.; EATEMADI, A.; KARIMI, A. New Updates Pertaining to Drug Delivery of Local Anesthetics in Particular Bupivacaine Using Lipid Nanoparticles. **Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 1, 2016.

BERA, AJOY; MUKHERJEE, A. A detailed study of mouth dissolving drug delivery system. **Acta Chimica & Pharmaceutica Indica**, v. 3, n. 1, p. 65–93, 2013.

BERTACCINI, E. J. The Molecular Mechanisms of Anesthetic Action: Updates and

Cutting Edge Developments from the Field of Molecular Modeling. **Pharmaceuticals**, v. 3, p. 2178–2196, 2010.

BHOWMIK, D.; CHIRANJIB, B.; CHANDIRA, R. M. Fast Dissolving Tablet: An Overview. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 1, n. 1, p. 163–177, 2009.

BI, Y. et al. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 44, n. 11, p. 2121–2127, 1996.

BODDUPALLI, B. M. et al. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 1, n. 4, p. 381, 2010a.

BODDUPALLI, B. M. et al. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 1, n. 4, p. 381–387, 2010b.

BRAGAGNI, M.; MAESTRELLI, F.; MURA, P. Physical chemical characterization of binary systems of prilocaine hydrochloride with triacetyl- β -cyclodextrin. **J Incl Phenom Macrocycl Chem**, p. 437–445, 2010.

BULMAN, S. E. et al. Pullulan: A new cytoadhesive for cell-mediated cartilage repair. **Stem Cell Research and Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–12, 2015.

CALAYUD, JESUS; GONZALES, A. History of the Development and Evolution of Local Anesthesia Since the Coca Leaf. **Anesthesiology**, v. 98, n. 6, p. 1503–1508, 2003.

CAVALLARI, C.; FINI, A.; OSPITALI, F. Mucoadhesive multiparticulate patch for the intrabuccal controlled delivery of lidocaine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 3, p. 405–414, 2013.

CHAKRABORTI, C. K.; SAHOO, S.; BEHERA, P. K. Effect of different polymers on in vitro and ex vivo permeability of Ofloxacin from its mucoadhesive suspensions. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 2, p. 195–201, 2015.

CHANDRASEKHAR, R. et al. The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72, n. 1, p. 119–129, 2009.

CHATAP, V. K. et al. Formulation and Evaluation of Nisoldipine Sublingual Tablets Using Pullulan & Chitosan for Rapid Oromucosal Absorption. **Advances in Pharmacology and Pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 18–25, 2013.

CHATTERJEE, B. et al. Mucoadhesive Polymers and Their Mode of Action : A Recent Update. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 5, p. 195–203, 2017.

CHENG, K. C.; DEMIRCI, A.; CATCHMARK, J. M. Pullulan: Biosynthesis, production, and applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 92, n. 1, p. 29–44, 2011.

CLARK, T. M.; YAGIELA, J. A. Advanced Techniques and Armamentarium for Dental Local Anesthesia. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 757–768, 2010.

CORVELEYN, S.; REMON, J. P. Formulation of a lyophilized dry emulsion tablet for the delivery of poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 166, n. 1, p. 65–74, 1998.

CORVELEYN, S.; REMON, J. P. Stability of freeze-dried tablets at different relative humidities. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 25, n. 9, p. 1005–1013, 1999.

COSTA, L.; PAIVA, D. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão de literatura local anesthetics in dentistry: a literature review. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 11, n. 2, p. 35–42, 2005.

COUTO, R. O. et al. Combining amino amide salts in mucoadhesive films enhances needle-free buccal anesthesia in adults. **Journal of Controlled Release**, v. 266, n. September, p. 205–215, 2017.

COUTO, R. O.; CUBAYACHI, C.; LOPEZ, R. F. V. A simple and high-resolution HPLC-

PDA method for simultaneous quantification of local anesthetics in in vitro buccal permeation enhancement studies. **Biomedical Chromatography**, v. 30, p. 857–866, 2015.

CUBAYACHI, C. et al. Needle-free buccal anesthesia using iontophoresis and amino amide salts combined in a mucoadhesive formulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 136, p. 1193–1201, 2015.

DANESHKAZEMI, A. et al. The efficacy of eutectic mixture of local anesthetics as a topical anesthetic agent used for dental procedures: A brief review. **Anesthesia, Essays and Researches**, v. 10, n. 3, p. 383–387, 2016.

DAVE, V. et al. Formulation design and optimization of novel fast dissolving tablet of chlorpheniramine maleate by using lyophilization techniques. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**, v. 55, n. 1, p. 31–39, 2017.

DAVIES, J. G.; WILSON, K. I.; CLEMENTS, A. L. A joint approach to treating dental phobia: a re-evaluation of a collaboration between community dental services and specialist psychotherapy services ten years on. **British dental journal**, v. 211, n. 4, p. 159–162, 2011.

DERJAGUIN, B. V. et al. On the relationship between the electrostatic and the molecular component of the adhesion of elastic particles to a solid surface. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 58, n. 3, p. 528–533, 1977.

DEY, P.; MAITI, S. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**, v. 1, n. 1, p. 2, 2010.

DIAZ-DEL CONSUELO, I. et al. Comparison of the lipid composition of porcine buccal and esophageal permeability barriers. **Archives of Oral Biology**, v. 50, n. 12, p. 981–987, 2005.

DUCHËNE, D.; TOUCHARD, F.; PEPPAS, N. A. Pharmaceutical and Medical Aspects of Bioadhesive Systems for Drug Administration. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 14, n. 2–3, p. 283–318, 1 jan. 1988.

DURGA MAHESWARI, P. Micellar Solubilization in the Formulation Development of Poorly Soluble Naproxen. **Pharmaceutical Regulatory Affairs: Open Access**, v. 2, n. 1, p. 1–12, 2013.

FERREIRA, L. M. et al. Pullulan: An advantageous natural polysaccharide excipient to formulate tablets of alendronate-loaded microparticles. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 27–34, 2015.

FIALA, S.; JONES, S. A.; BROWN, M. B. A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 393, n. 1–2, p. 68–73, 2010.

FRANCHI, M. et al. Comparison between lidocaine-prilocaine cream (EMLA) and mepivacaine infiltration for pain relief during perineal repair after childbirth: a randomized trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 201, n. 2, p. 186.e1-186.e5, 2009.

FU, Y. et al. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 21, n. 6, p. 433–476, 2004.

GALGATTE, U. C. et al. Investigation of different polymers, plasticizers and superdisintegrating agents alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral films. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 4, p. 1465–1472, 2013.

GANDHI, R. B.; ROBINSON, J. R. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 13, n. 1–2, p. 43–74, 1 jan. 1994.

GANZBERG, S.; KRAMER, K. J. The Use of Local Anesthetic Agents in Medicine. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 601–610, 2010.

GHERMAN, S. et al. Enalapril maleate loaded pullulan film for mucoadhesive buccal drug delivery applications. **Cellulose Chemistry and Technology**, v. 2, n. 3, p. 507–17, 2016.

GILHOTRA, R. M. et al. A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. **Journal of biomedical research**, v. 28, n. 2, p. 81–97, 2014.

GIRON, D. et al. STUDY OF THE POLYMORPHIC BEHAVIOUR OF SOME LOCAL ANESTHETIC DRUGS. **Journal of Thermal Analysis**, v. 49, p. 913–927, 1997.

GONNISSEN, Y. et al. Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 320–334, 2008.

GRABOVAC, V.; GUGGI, D.; BERNKOP-SCHNU, A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers B. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, p. 1713–1723, 2005.

GRATIERI, T. et al. A poloxamer/chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, n. 2, p. 186–193, 2010.

GRYCZKE, A. et al. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 86, n. 2, p. 275–284, 2011.

GUJARATI, N. Oral Disintegrating Tablets: Background and Review on recent advancements. **Advance Pharmaceutical Journal**, v. 2, n. 2, p. 1–24, 2017.

GULSUN, T. et al. Preparation and evaluation of furosemide containing orally disintegrating tablets by direct compression. **Pharmazie**, v. 72, n. 7, p. 389–394, 2017.

HAASIO, J. et al. Topical anaesthesia of gingival mucosa by 5% eutectic mixture of lignocaine and prilocaine or by 10% lignocaine spray. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 28, n. 2, p. 99–101, 1990.

HAGESAETHER, E.; SANDE, S. A. In vitro measurements of mucoadhesive properties of six types of pectin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 4, p. 417–425, 2007.

HANNAN, P. A. et al. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, n. 1, p. 2–7, 2 dez. 2016.

HEARNDEN, V. et al. **New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease** **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2012.

HERSH, E. V.; GIANNAKOPOULOS, H. Beta-adrenergic Blocking Agents and Dental Vasoconstrictors. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 687–696, 2010.

HILLERUP, S.; JENSEN, R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 35, n. 5, p. 437–443, 2006.

HIRANI, J. J.; RATHOD, D. A.; VADALIA, K. R. Orally disintegrating tablets: A review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 2, p. 161–172, 2009.

HOSNY, KHALED; KHAMES, AHMED; ELHADY, S. Preparation and evaluation of simvastatin orodispersible tablets containing soy polysaccharide and potassium polacrillin as novel superdisintegrants. **International journal of pharmaceutical sciences and research**, v. 4, n. 9, p. 96–99, 2006.

ICH Topic Q 2 (R1) VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: DEFINITIONS AND METHODOLOGY. , 2006. (Nota técnica).

JACQUES, Y. et al. In viva evaluation of hydrophilic and hydrophobic mucoadhesive semi- solid formulations containing sucralfate and lidocaine for intraoral use. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 43, n. 1, p. 59–63, 1997.

JAHANSHAHI-ANBUHI, S. et al. Pullulan encapsulation of labile biomolecules to give stable bioassay tablets. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 24, p. 6155–6158, 2014.

JAHANSHAHI-ANBUHI, S. et al. Simple and ultrastable all-inclusive pullulan tablets for challenging bioassays. **Chem. Sci.**, v. 7, n. 3, p. 2342–2346, 2016.

JAIN, S. et al. Cellulose Derivatives as Thermoresponsive Polymer: An Overview. **Journal of applied pharmaceutical science**, v. 3, n. 12, p. 139–144, 2013.

JAN, I.; SIRAJ, S. FORMULATION AND EVALUATION OF ACECLOFENAC FAST DISSOLVING. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 2, n. 1, p. 100–105, 2011.

JANET HOOGSTRAATE, A.; BODDÉ, H. E. **Methods for assessing the buccal mucosa as a route of drug delivery** **Advanced Drug Delivery Reviews**, 1993.

KAUR, T. et al. Mouth Dissolving Tablets: A Novel Approach To Drug Delivery. **International Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 1, p. 1–7, 2011.

KELLAWAY, I. W.; PONCHEL, G.; DUCHENE, D. Oral mucosal drug delivery. **Modified Release Drug Delivery Technology**, v. 126, p. 349–364, 2002.

KHANVILKAR, K.; DONOVAN, M. D.; FLANAGAN, D. R. **Drug transfer through mucus** **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2001.

KHARSHOUM, R. M.; SANAD, R. A.; ALI, A. M. A. Comparative pharmacokinetic study of two lyophilized orally disintegrating tablets formulations of vinpocetine in human volunteers. **International Journal of Drug Delivery**, v. 5, n. 2, p. 167–176, 2013.

KHEMARIYA, PRASHANT; GAJBHIYE, KAVITA, VAIDYA, VIKAS DEEP; JADON, RAJESH SINGH; MISHA, SACHIN; SHUKLA, AMIT; BHARGAVA, MOHIT; SINGHAI, SANJAY K; GOSWAMI, S. Preparation and evaluation of mouth dissolving tablets of meloxicam. **International Journal of of drug delivery**, v. 2, n. 3, p. 76–80, 2010.

KING, C. H. et al. Pharmacologic Properties of Novel Local Anesthetic Agents in Anesthesia Practice. **Anesthesiology Clinics**, v. 35, n. 2, p. 315–325, 2017.

KOHDA, Y. et al. Controlled release of lidocaine hydrochloride from buccal mucosa-adhesive films with solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 158, n. 2, p. 147–155, 1997.

KOIZUMI, K. et al. **New Method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble**

compressed tablets using mannitol with camphor: A subliming material. [s.l: s.n.]. v. 152

KOKATE, A.; LI, X.; JASTI, B. Effect of drug lipophilicity and ionization on permeability across the buccal mucosa: a technical note. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 2, p. 501–4, 2008.

KONDRATIEV, A.; TOMASELLI, G. F. Altered gating and local anesthetic block mediated by residues in the I-S6 and II-S6 transmembrane segments of voltage-dependent Na⁺ channels. **Molecular pharmacology**, v. 64, n. 3, p. 741–752, 2003.

KORSMEYER, R.; GURNY, R.; DOELKER, E. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, p. 25–35, 1983.

KORSMEYER, R.; PEPPAS, N. Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. **Journal of Membrane Science**, v. 9, p. 211–227, 1981.

KULKARNI, S. D. et al. Available online through MOUTH DISSOLVING TABLET : AN OVERVIEW. **International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 1117–1123, 2011.

KULKARNI, U. et al. Porcine buccal mucosa as in vitro model: Effect of biological and experimental variables. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 3, p. 1265–1277, mar. 2010.

KUMAR, M. P. S. Newer Delivery Systems for Local Anesthesia in Dentistry. **Pharm. Sci. & Res.**, v. 7, n. 5, p. 252–255, 2015.

KUMAR, S.; GUPTA, S. K.; SHARMA, P. K. A Review on Recent Trends in Oral Drug Delivery-Fast Dissolving Formulation Technology. **Advances in Biological Research**, v. 6, n. 1, p. 6–13, 2012.

KUMAR, V. et al. Recent Advancements and Developments in Tablet Dosage Form.

Journal of Pharmacy Research, v. 5, n. 2, p. 5354–5362, 2012.

LADDHA, P.; SUTHAR, V.; BUTANI, S. Development and optimization of self microemulsifying drug delivery of domperidone. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 91–100, 2014.

LAFFLEUR, F. Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 591–8, 2014.

LAFFLEUR, F.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Strategies for improving mucosal drug delivery. **Nanomedicine (London, England)**, v. 8, n. 12, p. 2061–75, 2013.

LAL, M. et al. Developing a Flexible Pediatric Dosage Form for Antiretroviral Therapy : A Fast-Dissolving Tablet. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 8, p. 2173–2177, 2017.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106–126, 2012.

LEE, S. J. et al. Folic-acid-conjugated pullulan/poly(DL-lactide-co-glycolide) graft copolymer nanoparticles for folate-receptor-mediated drug delivery. **Nanoscale Research Letters**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2015.

LEONAVICIUTE, G. et al. Preactivated thiolated pullulan as a versatile excipient for mucosal drug targeting. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 743–751, 2016.

LIEW, K. BIN; ODENIYI, M. A.; PEH, K. K. Application of freeze-drying technology in manufacturing orally disintegrating films. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 21, n. 3, p. 346–353, 2016.

LOPES, C.; LOBO, J.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Braz J Pharm Sci**, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005.

LUKAWSKA, J. et al. Hypersensitivity to local anaesthetics - 6 Facts and 7 myths. **Current Allergy and Clinical Immunology**, v. 22, n. 3, p. 117–120, 2009.

MADHAV, N. et al. Recent trends in oral transmucosal drug delivery systems : An emphasis on the soft palatal route Recent trends in oral transmucosal drug delivery systems : an emphasis on the soft palatal route. **Expert opinio drug delivery**, v. 9, n. 6, p. 629–647, 2012.

MALAMED, S. F. **Handbook of Local Anesthesia**. [s.l: s.n.]. v. 33

MALAMED, S. F.; REED, K.; POORSATTAR, S. Needle Breakage: Incidence and Prevention. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 745–756, 2010.

MANOHAR, S. D.; SRIDHAR, D. A. Drug Delivery from the Oral Cavity : A Focus on Mucoadhesive Buccal Drug Delivery Systems Drug Delivery from the Oral Cavity : A Focus on. 2012.

MARXEN, E. et al. Effect of cryoprotectants for maintaining drug permeability barriers in porcine buccal mucosa. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 511, n. 1, p. 599–605, 2016.

MARXEN, E. et al. Permeability Barriers for Nicotine and Mannitol in Porcine Buccal Mucosa Studied by High-Resolution MALDI Mass Spectrometry Imaging. **Molecular Pharmaceutics**, p. [acs.molpharmaceut.7b00891](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00891), 2018.

MASHRU, R. C. et al. Development and evaluation of fast-dissolving film of salbutamol sulphate. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 31, n. 1, p. 25–34, 2005.

MCLURE, H. A; RUBIN, A P. Review of local anaesthetic agents. **Minerva Anesthesiol**, v. 71, n. 3, p. 59–74, 2005.

MCMILLAN, A. S.; WALSHAW, D.; MEECHAN, J. G. The efficacy of Emla® and 5% lignocaine gel for anaesthesia of human gingival mucosa. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 1, p. 58–61, 2000.

MISHRA, D. N. et al. Spray dried excipient base: a novel technique for the formulation of orally disintegrating tablets. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 54, n. 1, p. 99–102, 2006.

MITUL, PATEL; ASIF, KARIGAR; PRATIK, SAVALIYA/ MV RAMANA, ASHWINI, DU. Buccal Drug Delivery System. **INTERNATIONAL RESEARCH JOURNAL OF PHARMACY**, v. 5, n. 3, p. 35–48, 2011.

MOORE, P. A.; HERSH, E. V. Local Anesthetics: Pharmacology and Toxicity. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 587–599, 2010.

MORALES, J. O.; MCCONVILLE, J. T. Novel strategies for the buccal delivery of macromolecules. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 579–90, 2014a.

MORALES, J. O.; MCCONVILLE, J. T. Preface for buccal drug delivery theme issue. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 577–8, 2014b.

MUTALIK, S. How to make local anesthesia less painful. **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**, v. 1, n. 1, p. 37–8, 2008.

NAUTIYAL, U. et al. Fast Dissolving Tablets as A Novel Boon : A Review. **Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences (JPCBS)**, v. 2, n. 1, p. 5–26, 2014.

NEERAJ, M. S. Oral Dispersible Tablets: a Review. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 7, p. 544–557, 2017.

NICHOLAS, GREENE, M. A consideration of factors in the discovery of anesthesia and their effect on its development. **Anesthesiology**, v. 33, n. 5, p. 515–523, 1971.

NIELSEN, H. M.; RASSING, M. R. Nicotine permeability across the buccal TR146 cell culture model and porcine buccal mucosa in vitro: Effect of pH and concentration. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 151–157, 2002.

NITAN, B. et al. FAST DISSOLVING TABLETS: A NEW ERA IN NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 3, n. 9, p. 59–64, 2012.

OJEWOLE, E. et al. Novel oleic acid derivatives enhance buccal permeation of

didanosine. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 657–68, 2014.

OKAMOTO, H. et al. Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration. **Journal of Controlled Release**, v. 77, n. 3, p. 253–260, 2001.

OLIVEIRA, P. R. et al. Formulation Development and Stability Studies of Norfloxacin Extended-Release Matrix Tablets. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

PABARI, R. M.; RAMTOOLA, Z. Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. **Journal of Young Pharmacists**, v. 4, n. 3, p. 157–163, 2012.

PALACIO, M. L. B.; BHUSHAN, B. Bioadhesion: a review of concepts and applications. **Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences**, v. 370, n. 1967, p. 2321–47, 2012.

PARK, C. et al. Preparation and in vivo evaluation of spray dried matrix type controlled-release microparticles of tamsulosin hydrochloride for orally disintegrating tablet. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 38, n. 10, p. 1179–87, 2012.

PARKASH, V. et al. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 2, n. 4, p. 223, 2011.

PATEL, D. et al. Optimization of fast disintegration tablets using pullulan as diluent by central composite experimental design. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 4, n. Suppl 1, p. S86–7., 2012.

PATEL, V. F.; LIU, F.; BROWN, M. B. Modeling the oral cavity : In vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 3, p. 746–756, 2012.

PATEL, N. V; CHOTAI, N. P.; PATEL, M. P. Formulation design of oxcarbazepine fast-

release. **Asian Journal of Pharmaceutics**, n. January, p. 22–25, 2008.

PEPPAS N. A., B. P. A. Surface, Interfacial and Molecular Aspects of Polymer Bioadhesion on Soft Tissues. **Journal of Controlled Release**, v. 2, p. 257–275, 1985.

PERISSUTTI, B. et al. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, n. 1–2, p. 53–63, 2003.

PINAR, O. et al. Pullulan : Production and usage in food industry. **African Journal of Food Science and Technology**, v. 4, n. 3, p. 57–63, 2013.

PK, C. et al. Melt Granulation : A Versatile Technique in Pharmaceutical Processing. **American Journal of Pharmatech Research**, v. 7, n. January, 2017.

POLAT, B. et al. Transport Pathways and Enhancement Mechanisms Within Localized and Non-Localized Transport Regions in Skin Treated with Low-Frequency Sonophoresis and Sodium Lauryl Sulfate. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 100, n. 2, p. 512–529, 2011.

PONCHEL, G. Bioadhesion of solid oral dosage forms , why and how ?'. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 44, p. 15–23, 1997.

PRASANTH, V. V et al. Effect of permeation enhancers in the mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate for unidirectional buccal drug delivery. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 4, p. 259–268, jun. 2014.

RAJENDIRAN, N.; MOHANDOSS, T.; SARAVANAN, J. Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy Guest : host interactions of lidocaine and prilocaine with natural cyclodextrins : Spectral and molecular modeling studies. **SPECTROCHIMICA ACTA PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY**, v. 132, p. 387–396, 2014.

RAMESH KANNURI, T.; CHALLA, H. C. Taste Masking and Evaluation Methods for Orodispersible Tablets. **International Journal of Pharmacy and industrial research**,

v. 1, n. 3, p. 200–10, 2011.

RAO, K. V. R.; BURI, P. A novel in situ method to test polymers and coated microparticles for bioadhesion. **Internation Journal of pharmaceutics**, v. 52, p. 265–270, 1989.

RAO, N. G. R. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF FAST DISSOLVING TABLETS OF FOSINOPRIL BY DIRECT COMPRESSION METHOD. v. 3, n. 10, p. 123–129, 2012.

RAO, N. G. R.; PATEL, T.; KUMAR, R. Development of Fast Dissolving Carbamazepine Tablets : Effect of Functionality of Superdisintegrants. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v. 3, n. 1, p. 824–833, 2010.

RATHBONE, M. J.; PATHER, I.; ŞENEL, S. Overview of Oral Mucosal Delivery. **Advances in Delivery Science and Technology**, 2015.

RENTON, T. et al. Trigeminal nerve injuries in relation to the local anaesthesia in mandibular injections. **British dental journal**, v. 209, n. 9, p. E15, 2010.

RITGER, P.; PEPPAS, N. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p. 37–42, 1987.

ROOD, J. P. Adverse reaction to dental local anaesthetic injection - “allergy” is not the cause’. **British dental journal**, v. 189, n. 7, p. 380–384, 2000.

ROYCHOWDHURY, S.; GUPTA, R.; SAHA, S. A Review on Buccal Mucoadhesive Drug Delivery Systems. **Indo-Global Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 223–233, 2011.

RYLANDER, E. et al. **Local anesthesia of the genital mucosa with a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for laser treatment of condylomata acuminata: A placebo-controlled study.** [s.l: s.n.]. v. 75

SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M.; JOHNSTON, T. P. **The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery** *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005.

SAMBROOK, P. J.; GOSS, A. N. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: Prolonged mandibular and lingual nerve anaesthesia. **Australian Dental Journal**, v. 56, n. 2, p. 154–159, 2011.

SAXENA, P. et al. Advances in dental local anesthesia techniques and devices: An update. **National journal of maxillofacial surgery**, v. 4, n. 1, p. 19–24, 2013.

SCHMIDT, A. C.; NIEDERWANGER, V.; GRIESSER, U. J. SOLID-STATE FORMS OF PRILOCAINE HYDROCHLORIDE Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs , Part II. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 639–652, 2004.

SEAGER, H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 50, n. 4, p. 375–382, 1998.

SENTHIL KUMAR, K. et al. **Mucoadhesive buccal drug delivery system - an overview** *International Journal of Pharmacy and Technology*, 2012.

SHAKAR, A. A. M. et al. Effect of Superdisintegrants on Some Physical Attributes and Release Profile of Paracetamol Immediate Release Tablets. **Bangladesh Pharmaceutical Journal**, v. 15, n. 1, p. 89–94, 2012.

SHARAD K, K.; SUNITA S, S. Design and Development of Fast Dissolving Tablet of Gliclazide. **Journal of Developing Drugs**, v. 6, n. 3, 2017.

SHARMA, S. et al. Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Tablets of Ranitidine HCl. **International Journal of PharmaTech**, v. 2, n. 2, p. 1574–1577, 2010.

SHOUKRI, R. A.; AHMED, I. S.; SHAMMA, R. N. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 1, p. 162–171, 2009.

SHUKLA, D. et al. Mouth dissolving tablets I: An overview of formulation technology.

Scientia Pharmaceutica, v. 77, n. 2, p. 309–326, 2009.

SIDDIQUI, N.; GARG, G.; SHARMA, P. K. Fast dissolving tablets: Preparation, characterization and evaluation: An overview. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 4, n. 2, p. 87–96, 2010.

SINGLA, A. K.; CHAWLA, M.; SINGH, A. Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 26, n. 9, p. 913–924, set. 2000.

SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2005.

SOHI, H. et al. Critical evaluation of permeation enhancers for oral mucosal drug delivery Critical evaluation of permeation enhancers for oral mucosal drug delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 3, n. 36, p. 254–282, 2016.

SOLANKI, S.; DAHIMA, R. Formulation and evaluation of aceclofenac mouth-dissolving tablet. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 2, n. 2, p. 128, 2011.

SWAIN, K. et al. Formulation and Evaluation of mouth dissolving tablets of nimesulide by new coprocessed technique. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 1, n. 4, p. 587–592, 2010.

SZNITOWSKA, M. A. G.; ACZEK, M. P.; KLUNDER, M. A. G. Drug Technology the Physical Characteristics of Lyophilized Tablets Containing a Model Drug in Different Chemical Forms and Concentrations. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 62, n. 1, p. 25–29, 2005.

TADDIO, A. et al. Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 36, n. 4, p. 687–692, 2002.

TAHIR, B. S.; GHAFOOR, F.; KHAN, A. Dental Phobia in Patients Seeking Dental Treatment. **Pakistan Journal of Medical Research**, p. 1–6, 2010.

TANGRI, P.; KHURANA, S.; SATHEESH MADHAV, N. V. **Mucoadhesive drug delivery: Mechanism and methods of evaluation** *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2011.

TSUCHIYA, H.; MIZOGAMI, M. Interaction of local anesthetics with biomembranes consisting of phospholipids and cholesterol: Mechanistic and clinical implications for anesthetic and cardiotoxic effects. **Anesthesiology Research and Practice**, p. 1–18, 2013.

TURNER, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 11, p. 799–809, 2009.

VAIDYANATHAN, T. K.; VAIDYANATHAN, J. **Recent advances in the theory and mechanism of adhesive resin bonding to dentin: A critical review** *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 2009.

VERSLOOT, J.; VEERKAMP, J. S.; HOOGSTRATEN, J. Pain behaviour and distress in children during two sequential dental visits: comparing a computerised anaesthesia delivery system and a traditional syringe. **British dental journal**, v. 205, n. 1, p. 1–6, 2008.

WAGH, M. A. et al. Techniques used in orally disintegrating drug delivery system. **International Journal of Drug Delivery**, v. 2, p. 98–107, 2010.

WALSH, A.; WALSH, S. Local anaesthesia and the dermatologist. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 36, n. 4, p. 337–343, 2011.

WHITE, E.; ORAZEM, M.; BUNGE, A. Single-Frequency LCR Databridge Impedance Measurements as Surrogate Measures for the Integrity of Human Skin. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 41, n. 28, p. 3–14, 2012.

WOOLFSON, A. D. et al. Freeze-dried, mucoadhesive system for vaginal delivery of the HIV microbicide, dapivirine: Optimisation by an artificial neural network. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 388, n. 1–2, p. 136–143, 2010.

YAN, JIANJUR; LI, ZHENG, ZHANG, JIANFEI; QIAO, CH. Preparation and properties of pullulan composite films. **Advanced Materials Research**, v. 478, p. 2100–2104, 2012.

ZHANG, Y. et al. **Comparison of superdisintegrants in orally disintegrating tablets**. Pharmaceutical Technology. **Anais...**2010

ZHAO, N.; AUGSBURGER, L. L. The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 1, p. E120-6, 2005.

ZHAO, N.; AUGSBURGER, L. L. The influence of product brand-to-brand variability on superdisintegrant performance: A case study with croscarmellose sodium. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 11, n. 2, p. 179–185, 2006.

ZHU, Z. et al. The development of polycarbophil as a bioadhesive material in pharmacy. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 4, p. 218–227, 2013.