UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e caracterização de filmes e comprimidos bucais a base de pectina e goma gelana para liberação tópica de triancinolona

Felipe Pereira Fernandes

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo

2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e caracterização de filmes e comprimidos bucais a base de pectina e goma gelana para liberação tópica de triancinolona

Felipe Pereira Fernandes

Versão Original

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

363d Fernandes, Felipe Pereira Desenvolvimento e caracterização de filmes e comprimidos bucais a base de pectina e goma gelana para liberação tópica de triancinolona / Felipe Pereira Fernandes. - São Paulo, 2017.
90 p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.
Orientador: Ferraz, Humberto Gomes

1. Pectina. 2. Goma Gelana. 3. Triancinolona. 4. Filmes. 5. Comprimidos. I. T. II. Ferraz, Humberto Gomes, orientador.

615.4 CCD

Felipe Pereira Fernandes

Desenvolvimento e caracterização de filmes e comprimidos bucais a base de pectina e goma gelana para liberação tópica de triancinolona

Comissão Julgadora
da
Tese para a obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
orientador/presidente

_____
1º examinador

_____
2º examinador

_____
3º examinador

_____
4º examinador

São Paulo, _____ de _____

Dedico esse trabalho ...

Aos meu pais, Francisco e Valesca, incansáveis incentivadores

A minha esposa, Karla Karine, por todo amor, companheirismo e paciência ao longo de todos esses anos

Ao meu filho, Davi, por me dar uma vida nova, com mais amor, alegria e aprendizados diários

A minha avó Vêleda, que infelizmente não está mais entre nós fisicamente, mas sei que sempre está olhando por mim e minha família

Agradecimentos

Ao Prof. Humberto Ferraz, por toda a confiança, orientação e amizade ao longo desses anos. Muito obrigado, jamais esquecerei todos os ensinamentos profissionais e de vida.

Ao Prof. Jörg Breitkreutz pela recepção, orientação e debates sobre formulações e futebol.

Ao Prof Said Gonsalves, por toda a ajuda e amizade desde a graduação passando pelo mestrado e doutorado.

A Prof. Nádia Bou-Chacra, por todas as conversas e dicas ao longo deste trabalho

A Prof. Nádia, por todas as discussões e ajuda no desenvolvimento do trabalho

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, em especial aos funcionários do Departamento de Farmácia, pelo suporte durante o período.

À FIPFARMA e seus funcionários, pelo auxílio durante o período.

A Amanda Fortes, uma amiga que vou levar para a vida toda. Muito obrigado por toda a sua ajuda, amizade e puxões de orelha. Muito obrigado por tudo, espero você em fortaleza.

A todos os colaboradores do Deinfar pelo auxílio e contribuição para o meu trabalho. Em especial ao Eduardo, Natalia, Leandro, Michele e Marcelo pelas discussões e sugestões; e à Eremita, por toda a sua ajuda, conversas, risadas, e-mails e suporte técnico. Foram anos de muito aprendizado e histórias para contar, muito obrigado a todos vocês.

A todos os colegas que fiz durante esses anos de pós-graduação

Capes pelo auxílio financeiro concedido.

À CPKelco Brasil, e a todas as empresas que gentilmente nos forneceram os materiais.

"*Faça o teu melhor, na condição que você tem, enquanto você não tem condições melhores, para fazer melhor ainda!"*

Mario Sergio Cortella

"*Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito*"

Chico Xavier

RESUMO

Fernandes, F.P. **Desenvolvimento e caracterização de filmes e comprimidos bucais a base de pectina e goma gelana para liberação tópica de triancinolona**. 2017. 90 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

O tratamento farmacológico de patologias bucais é conduzido, geralmente, por via de administração local. No entanto, devido ao pouco tempo de permanência do fármaco no local de ação, esse tratamento pode ser bastante comprometido. Assim, este trabalho teve por objetivo o desenvolvimento de formas farmacêuticas que proporcionem a liberação local de triancinolona na cavidade oral. Foram produzidos filmes e comprimidos mucoadesivos a partir de polímeros naturais como gelana e pectina. Os filmes bucais foram preparados por meio de evaporação do solvente (*solvent casting*) utilizando diferentes quantidades de polímeros. As matérias-primas e os filmes foram caracterizados fisico quimicamente utilizando espectroscopia vibracional (infravermelho com transformada de Fourier e Raman) e difração de raios X. As propiedades físicas e mecânicas dos filmes também foram avaliadas. Além disso, realizou-se os ensaios de mucoadesividade e de dissolução do fármaco. Os comprimidos foram preparados por compressão direta usando como base os polímeros naturais. Diferentes parâmetros em relação as misturas e as formulações foram avaliados tais como as propriedades de fluxo dos pós constituintes, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. Em relação aos filmes bucais, estes foram obtidos com sucesso através de um método simples, sem a utilização de agentes reticulantes, ácidos ou solventes orgânicos. Todos apresentaram bons resultados nas propriedades avaliadas, no entanto as formulações com quantidades intermediarias de polímeros foram as melhores. Dentre as formulações de comprimidos preparadas, apenas 4 apresentaram boas características, no entanto, os resultados dos ensaios de dissolução mostraram que estas formulações têm capacidade de agir como sistema de liberação controlada de fármacos.

Palavras Chave: Pectina, Goma Gelana, Triancinolona, Filmes, Comprimidos, Mucoadesividade

ABSTRACT

Fernandes, F.P. **Development and characterization of films and buccal tablets based on pectin and gellan gum for the topical release of triamcinolone**. 2017. 90 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017

Pharmacological treatment of oral pathologies is usually conducted by local administration. However, due to the short time the drug stays in the site of action, this treatment can be quite compromised. Thus, the objective of this work was to develop pharmaceutical forms that provide the local release of triamcinolone in the oral cavity. Mucoadhesive films and tablets were made from natural polymers such as gellan and pectin. The buccal films were prepared by solvent casting using different amounts of polymers. The raw materials and films were characterized physically chemically using vibrational spectroscopy (FTIR and Raman) and X-ray diffraction. The physical and mechanical properties of the films were also evaluated. In addition, the mucoadhesive and drug dissolution tests were performed. The tablets were prepared by direct pressing with the natural polymers. Different parameters in relation to mixtures and formulations were evaluated such as the flow properties of the constituent powders, average weight, hardness, friability and disintegration. In relation to oral films, these were successfully obtained by a simple method, without the use of crosslinking agents, acids or organic solvents. All presented good results in the evaluated properties, however the formulations with intermediate amounts of polymers were the best. Among the tablet formulations prepared, only 4 showed good characteristics, however, the dissolution test results showed that these formulations have the ability to act as a controlled drug delivery system.

Keywords: Pectin, Gellan Gum, Triamcinolone, Films, Tablets, Mucoadhesion

Sumário

CAPITULO I - Filmes bucais: métodos de obtenção, caracterização e aplicações como sistemas mucoadesivos de liberação de fármacos na cavidade oral

1. INTRODUÇÃO 15

2. BIOADESÃO 15

3.TEORIA DA MUCOADESÃO 16

3.FORMAS FARMACÊUTICAS MUCOADESIVAS 18

4. FILMES BUCAIS 21

5. MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE FILMES 23

5.1 Solvent Casting 24

5.2 Hot Melt Extrusion (HME) 25

5.3 Printing Technologies 26

6. CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES BUCAIS 27

6.1 Peso e espessura 28

6.2 Folding endurance 28

6.3 Intumescimento 29

6.4. Analises térmicas 29

6.5 Presença de cristais nos filmes 29

6.6 Microscopia Eletrônica 30

6.7 Desintegração 30

6.8 Testes mecânicos 30

6.8.1 Teste de punção 31

6.8.2 Elasticidade 31

6.9 Uniformidade de conteúdo 32

6.10 Liberação do fármaco *in vitro* 32

6.11 Tempo de residência 33

6.12 Força de mucoadesão 34

6.13 Permeação 35

7. CONCLUSÃO 36

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 37

CAPÍTULO II - Desenvolvimento e caracterização de filmes bucais a base de pectina e goma gelana

1.INTRODUÇÃO 50

2.MATERIAIS E MÉTODOS 52

2.1. Materiais 52

2.2. Preparo dos filmes bucais 52

2.3. Caracterização Fisico-Química 52

2.3.1 Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) 53

2.3.2 Difração de raios- X 53

2.3.3 Raman - Chemical Imagem 53

2.4. Caracterização Morfológica 53

2.4.1 Microscopia de Luz Polarizada 53

2.4.2 Microscopia Eletrônica de varredura 53

2.5. Caracterização física e mecânica 54

2.6 Determinação da mucoadesividade *in vitro* 54

2.7 Desintegração 55

2.8. Intumescimento 55

2.9 Teor de fármaco nos filmes 55

2.10 Ensaios de dissolução 56

2.11 Tratamento estatístico dos resultados 56

3. RESULTADOS e DISCUSSÃO 57

3.1 Infravermelho 57

3.2 Difração Raios-X 58

3.3 Raman – Chemical Imagem 58

3.4 Análise morfológica 59

3.5 Propriedades físicas e mecânicas 60

3.6 Ensaios de dissolução dos filmes bucais 64

4. CONCLUSÃO 68

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 68

CAPITULO III - Desenvolvimento e caracterização de comprimidos bucais a base de polímeros naturais contendo acetonido de triancinolona

1.INTRODUÇÃO 76

2. MATERIAIS E MÉTODOS 77

2.1 Delineamento e preparo dos comprimidos 77

2.2 Estudo das propriedades de fluxo 78

2.2 .1 Determinação da densidade aparente (Da) 78

2.2.2 Determinação da densidade compactada (D*c*) 78

2.2.3 Índice de Carr (IC%) 78

2.2.4 Fator de Hausner (FH) 78

2.3 Caracterização dos comprimidos 79

2.4 Teor 79

2.5 Ensaios de dissolução 80

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 80

3.1 Caracterização dos Comprimidos 80

3.1.1 Determinação dos parâmetros de fluxo de pó 80

3.1.2 Propriedades físicas 81

3.1.3 Desintegração 84

3.1.4 Teor e Perfil de dissolução dos comprimidos 85

4. CONCLUSÃO 87

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 88

ANEXOS 90

I – Ficha do aluno

II- Currículo Lattes

CAPITULO I

FILMES BUCAIS: MÉTODOS DE OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÕES COMO SISTEMAS MUCOADESIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS NA CAVIDADE ORAL

Resumo

As formas de administração bucal convencionais possuem limitações que interferem no tempo de permanência do fármaco no local de ação, além de não permitirem comer, beber ou falar. Desta forma uma forma farmacêutica destinada a administração de fármacos na mucosa oral deve permanecer na boca por algumas horas e liberar o fármaco de forma prolongada e unidirecional. Essas formulações devem possuir algumas características como: mucoadesão, resistência contra mecanismos de remoção e propriedades mecânica adequadas. Filmes bucais são formas farmacêuticas flexíveis e elásticas o que proporciona maior conforto para o paciente. No entanto, eles devem ser fortes o suficiente para resistir à ruptura causada pelos movimentos da boca, e quando comparados a outras formas de dosagem, os filmes bucais mostram melhor resistência mecânica, maior precisão e flexibilidade em relação à dose administrada. Diante do crescente interesse a respeito destass formulações mucoadesivas, o objetivo da presente revisão é apresentar as principais técnicas de preparação e caracterização de filmes bucais para liberação de fármacos de efeito local e sistêmico.

1. INTRODUÇÃO

As formas de administração bucal convencionais possuem limitações que interferem no tempo de permanência do fármaco no local de ação, além de não permitirem comer, beber ou falar. Geralmente, a saliva e as atividades mecânicas removem rapidamente o medicamento dificultando a retenção da formulação na superfície do tecido alvo por tempo e concentração adequados (SYED e KRISHINA, 2013; PADERNI et al., 2012; RADHA et al., 2013).

Uma forma farmacêutica destinada a administração de fármacos na mucosa oral deve permanecer na boca por algumas horas e liberar o fármaco de forma prolongada e unidirecional diminuindo, assim, a quantidade de doses. As formulações devem possuir algumas características como: mucoadesão, resistência contra mecanismos de remoção e propriedades mecânica adequadas (SANKAR et al., 2011; HEARNDEN et al., 2012; CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014). Desta forma os materiais utilizados para o desenvolvimento destes dispositivos devem possuir algumas propriedades físico-químicas incluindo hidrofilicidade, flexibilidade e propriedades viscoelásticas. Além disso, não podem ser tóxicos, irritantes, devem ser biodegradáveis e biocompativeis (SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006; ROY, S., K. PAL, A. ANIS, 2009).

Assim sendo, o estudo de formas farmacêuticas para liberação de fármacos na cavidade oral é um tema bastante explorado, haja vista as inúmeras possibilidades de combinação de matérias primas. Ademais, como podem ser utilizadas no tratamento de enfermidades locais ou sistêmicas, evitando o metabolismo de primeira passagem, existe um grande interesse no estudo para o incremento da mucoadesividade e do uso de agentes promotores de permeação no caso de fármacos de uso sistêmico.

Diante do crescente interesse a respeito das formulações mucoadesivas, o objetivo da presente revisão é apresentar as principais técnicas de preparação e caracterização de filmes bucais para liberação de fármacos de efeito local e sistêmico.

2. BIOADESÃO

O aumento no tempo de permanência de um medicamento no local de ação, é uma estratégia utilizada para aumentar a biodisponibilidade do fármaco e a eficácia dos tratamentos (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010; CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014).

No final dos anos 80, o termo bioadesão foi definido como sendo a ligação de macromoléculas, sintéticas ou naturais, ao muco ou à superfície epitelial. Bioadesividade é uma propriedade presente em materiais poliméricos que se ligam a substratos biológicos, sendo representada pela força que mantêm unidos o dispositivo adesivo e o tecido biológico. Quando essa ligação ocorre em regiões de mucosa ela é denominada mucoadesão (ASANE et al., 2008; ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009).

No desenvolvimento de sistemas bioadesivos, para que ocorra mucoadesão é necessário estabelecimento de conexões entre as moléculas do polímero e a superfície da mucosa. Neste caso podem ser considerados dois tipos de ligações, *a) Primarias fortes:* são ligações covalentes, como é o tipo mais comum em polímeros acaba determinando as forças intermoleculares; *b) Secundarias fracas:* estas forças secundarias fracas são forças entre os segmentos de cadeias poliméricas, que aumentam com a presença de grupos polares e diminuem com o aumento da distância entre as moléculas (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007; CARVALHO et al., 2010; CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014).

3.TEORIA DA MUCOADESÃO

Mucoadesão é um processo complexo e muitas teorias foram apresentadas para explicar os mecanismos envolvidos na formação destas ligações adesivas tais como; a) teoria da adsorção, b) eletrônica, c) molhabilidade, d) difusão e e) fratura (Tabela 1). Basicamente, os mecanismos de adesão são compostos de 2 estágios: estágio de contato, onde se estabelece um contato entre o sistema e a mucosa, e estagio de consolidação, onde ocorre formação de novas ligações entre o polímero e o muco (CARVALHO et al., 2010; ROY e PRABHAKAR, 2010) (Figura 1).

No entanto, é improvável que o processo para que ocorra a mucoadesão seja o mesmo em todos os casos, desta forma a ligação mucoadesiva não pode ser explicada através de uma única teoria, mas sim, por uma combinação de várias (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007; ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; CARVALHO et al., 2010). Além disso, vários fatores podem influenciar na mucoadesividade, como demonstrado na Tabela 2.

Figura 1. Representação geral dos estágios da mucoadesão.

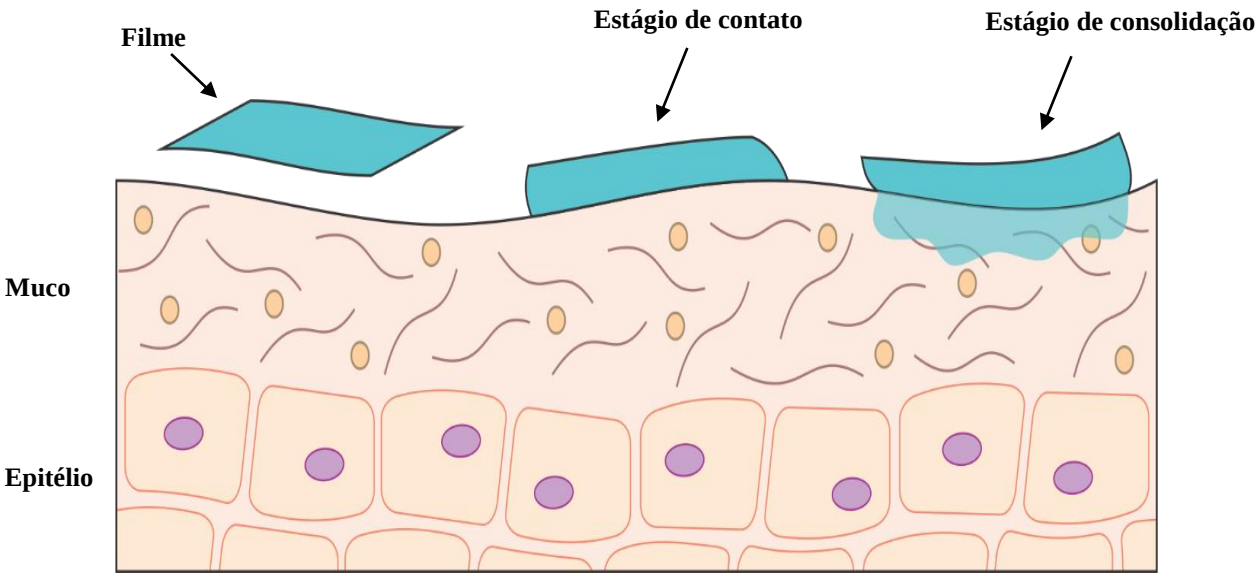


Tabela 1. Teorias propostas para o processo de mucoadesão

Teoria	Mecanismo Proposto	Referências
Adsorção	A formação de interações adesivas ocorre por ação de forças secundarias fracas como forças de Van der Waals, pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas.	CRAVALHO et al., 2010
Eletrônica	A adesão ocorre devido a diferença de cargas e transferência de elétrons entre os materiais adesivos e a mucosa	TANGRI, 2011
Molhabilidade	Esta teoria tem como foco o estudo da energia superficial do sistema mucoadesivo e do tecido	LANDOVÁ *et al.*, 2013
Difusão	A ligação adesiva ocorre através da interpenetração do polímero nas cadeias de mucina. A força de adesão depende da semelhança entre o polímero e a mucosa, concentração, tempo e pressão de contato	SMART, 2005

Fratura	Esta teoria se baseia no cálculo da força necessária para separar duas superfícies em contato através de forças mucoadesivas	CARVALHO et al.,2010

Tabela 2. Fatores que influenciam o processo de mucoadesão

Fatores relacionados aos polímeros	**Fatores fisiológicos e locais**
Peso molecular	Tempo de renovação do muco
Flexibilidade	pH local
Capacidade para formar ligações de hidrogênio	Patologias
Carga elétrica	Movimento dos tecidos
Concentração	Diferenças na composição do muco
Hidratação/intumescimento	Volume de saliva

3.FORMAS FARMACÊUTICAS MUCOADESIVAS

Estudos relacionados a utilização de sistemas mucoadesivos começaram a despertar bastante interesse no início dos anos 80. ISHIDA et al. (1981), foram os primeiros a estudar um sistema para a administração de insulina através da mucosa bucal em cães da raça beagle. No entanto, o grande impulso para uso de polímeros bioadesivos foi o trabalho realizado por ISHIDA; NAMBU; NAGAI, (1983), que observaram que as aftas poderiam ser tratadas utilizando prednisolona aplicada localmente com o auxílio de um polímero adesivo. Para tentar solucionar problemas relacionado com a disponibilidade do fármaco administrado via mucosa oral, ao longo dos anos, várias formulações bucais (Tabela 3) têm sido desenvolvidas com o objetivo de aumentar o tempo de contato entre a mucosa e o fármaco.

Tabela 3. Formulações bucais mucoadesivas desenvolvidas para liberação de fármacos na mucosa oral

Forma Farmaêutica	Fármacos	Referências
Comprimidos	Metronidazol	PERIOLI et al., 2004a
Comprimidos	Amlexanox	LIU et al., 2006
Comprimidos	Indometacina	IKEUCHI-TAKAHASHI; SASATSU; ONISHI, 2013
Comprimidos	Prednisona	MOHAMMADI-SAMANI; BAHRI-NAJAFI; YOUSEFI, 2005
Comprimidos	Ibuprofeno	SOGIAS; WILLIAMS; KHUTORYANSKIY, 2012
Gel	Nitrato de miconazol	RAI et al., 2014
Gel	Toluidine	GRACIANO et al., 2015
Gel	Ciclosporina	CONROTTO et al., 2006
Gel	Fator de crescimento de queratinócitos	SPIELBERGER et al., 2004
Gel	Insulina	MORISHITA et al., 2001
Gel	Piroxicam	ATTIA et al., 2004
Hidrogel	Triancinolona	CHOI et al., 2013

Adesivos	Sulfato de Salbutamol	VASANTHA et al., 2011
Adesivos	Carvedilol	KAUR; KAUR, 2012
Adesivos	Tizanidina	PENDEKAL,S ; K. TEGGINAMAT, 2012
Adesivos	Metoprolol	WONG; YUEN; PEH, 1999
Adesivos	Miconazol	NAFEE et al., 2003
Adesivos	Triamcinolona	CHUN; KWAK; CHOI, 2003
Pomadas	Triamcinolona	SVEINSSON; HOLBROOK, 1993
Microesferas/ Hidrogel	Nistatina	MARTÍN et al., 2015
Enxaguatórios	Triancinolona	UNGPHAIBOON; MAITANI, 2001
Microesferas	Aciclovir	TAO et al., 2009
Filmes	Clotrimazol	SINGH et al., 2008
Filmes	Propanolol .HCl	ABRUZZO et al., 2012
Filmes	Vitaminas	ABD EL AZIM et al., 2015

Filmes	Lidocaína	PREIS et al., 2014
Filmes	Nicotina	PONGJANYAKUL et al., 2013
Filmes	Fentanil	DIAZ DEL CONSUELO et al., 2007

4. FILMES BUCAIS

Quando comparados com outras formas de dosagem, os filmes bucais mostram melhor resistência mecânica, maior precisão e flexibilidade em relação à dose administrada. Adicionalmente, eles podem atuar como um sistema de liberação controlada e podem ser facilmente removidos em caso de emergência (AVACHAT; GUJAR; WAGH, 2013; MEHER et al., 2013). De acordo com PATEL; LIU; BROWN (2012), filmes são flexíveis e elásticos o que proporciona maior conforto para o paciente. No entanto, eles são fortes o suficiente para resistir à ruptura causada pelos movimentos da boca. Adicionalmente, os filmes podem ser usados à noite, durante o sono, aumentando a adesão ao tratamento (ABRUZZO et al., 2012; PEH e WONG, 1999).

Além disso, uma grande variedade de princípios ativos podem ser incorporados aos filmes, sejam eles de ação local ou sistêmica. Dependendo da combinação de polímeros utilizada para a composição do filme, este pode se dissolver em alguns segundos na boca liberando o fármaco imediatamente, ou podem durar horas agindo como uma proteção mecânica e um sistema de liberação prolongada (RADHA et al., 2013).

Diversos polímeros e princípios ativos já foram citados na literatura para a produção de filmes bucais, onde alguns exemplos estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Princípios ativos e polímeros utilizados para o desenvolvimento de filmes bucais mucoadesivos

Princípio Ativo	**Polímero**	**Referência**
Fluconazol	Hidroxietilcelulose (HEC)	YEHIA, 2009

Aciclovir	Quitosana	ROSSI et al., 2003
Clotrimazol	Hidroxipropilcelulose (HPC)	REPKA, 2005
Ibuprofeno	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	PERIOLI et al., 2004b
Salbutamol	Polivinilpirrolidona (PVP)	PATEL; PODDAR, 2009
Atenolol	Alginato de sódio	SATISHBABU, 2008
Lidocaína	Etilcelulose (EC)	KOHDA et al.1997
Nistatina	Carbomer	LLABOT et al.,2007
Nifedipina	Metilcelulose	SAVE et al.,1994
Carvedilol	Pectina	KAUR, KAUR,2012
Insulina	Gelatina e Carbopol	RITSCHEL et al.,1989
Clotrimazol	Eudragit/HPMC	AGARWAL; AHUJA, 1997
Testosterona	Eudragit	JAY et al.,2002
Nicotina	HPMC	OKEKE; BOATENG,2016
Omeprazol	Metolose	KHAN; TRIVEDI; BOA-TENG, 2016
Tramadol	Quitosana/PVP	XIAO QIN LI et al.,2016

Ondasetron	HPMC/Quitosana/Gelatina	TRASTULLO, R. et al.,2016
Indometacina	HPMC	NAZARI, K. et al., 2017
Tetrabenazina	HEC/Pululana	SENTA-LOIS, Z. et al., 2017
Extrato da casca de amendoim	Gelatina/HPMC	TEDESCO; MONACO-LOURENÇO; CARVALHO, 2017

5. MÉTODOS PARA PREPARAÇÃO DE FILMES

A preparação de filmes bucais pode ser realizada, basicamente, empregando três técnicas amplamente descritas na literatura, (Tabela 5). Apesar de diferentes, todos os processos têm como objetivo produzir uma forma farmacêutica mais homogênea possível.

Tabela 5. Métodos utilizados para a preparação de filmes bucais

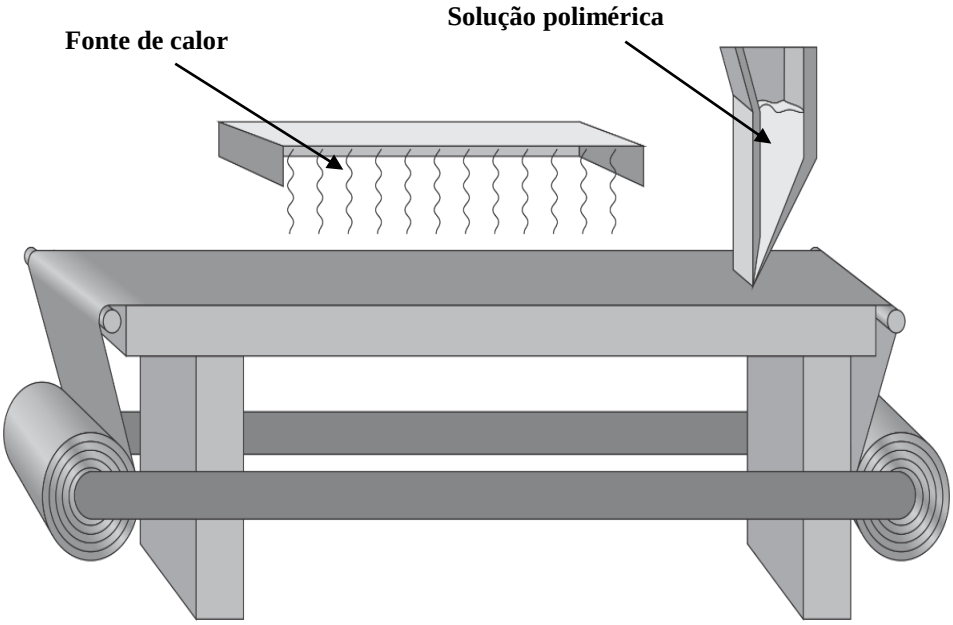
Técnica de Produção	**Referências**
Solvent Casting	ABRUZZO et al., 2012; AVACHAT; GUJAR; WAGH, 2013; MEHER et al., 2013; PREIS; PEIN; BREITKREUTZ, 2012; PREZOTTI et al., 2012; SHIDHAYE et al., 2008; SINGH et al., 2008
Hot Melt	REPKA et al.,2001; REPKA et al.,2005; LOW et al.,2013; PALEM et al.,2016

Print Tecnologies	JANβE et al., 2013; PREIS; BREITKREUTZ; SANDLER,2015, SANDLER, PREIS, 2017

5.1 Solvent Casting

Foi o primeiro método a ser empregado na preparação de filmes bucais, o mais simples e o mais citado na literatura. Neste método, o fármaco, os polímeros e os demais excipientes são misturados e dissolvidos em solventes adequados até a obtenção de uma mistura homogênea. Logo após, esta mistura é vertida em recipientes adequados e seca em estufa ou a temperatura ambiente. A secagem, também, pode ser realizada em equipamentos específicos para a produção de filmes bucais (Figura 2), o que facilita uma produção continua desta forma farmacêutica (MORALES; MCCONVILLE, 2011; NEELAGIRI; REDDY; RAO, 2013; RADHA et al., 2013)

Figura 2. Representação de um equipamento de produção continua de filmes pelo método solvente casting

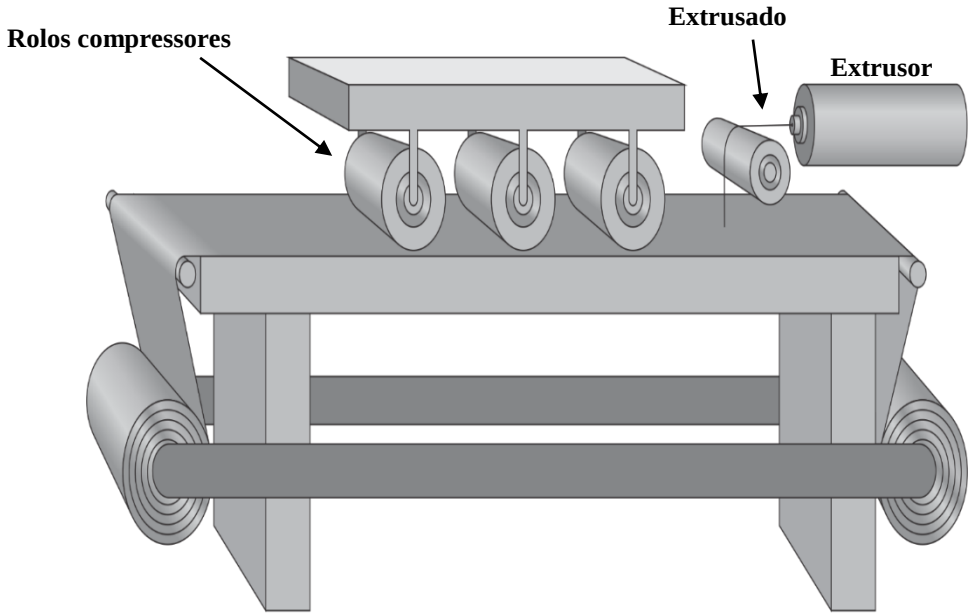


5.2 Hot Melt Extrusion (HME)

A Hot Melt EXtrusion (HME) é uma tecnologia bastante utilizada na indústria dos plásticos e polímeros desde a segunda metade do século XIX, e está cada vez mais presente na indústria farmacêutica, uma vez que é uma alternativa que oferece algumas vantagens. Por ser uma técnica que não utiliza solventes o processo se torna mais rápido e seguro. A redução no número de passos possibilita que o processo de obtenção seja continuo, o que a torna esta técnica viável para uma produção de filmes em larga escala (ANDREWS et al., 2009).

Na técnica de HME as matérias-primas devem ser capazes de se deformar facilmente dentro do extrusor, por ação do calor, e solidificar após a saída. Neste processo todos os componentes do filme são misturados, fundidos e extrusados. Essa mistura é pressionada através de uma matriz (orifício) e passa por rolos compressores adquirindo a forma de um filme **(**Figura 3). Mesmo possuindo algumas vantagens, antes da utilização desta técnica alguns parâmetros térmicos devem ser avaliados, já que todos os componentes da formulação devem ser termicamente estáveis na faixa das temperaturas usadas o que impede a utilização de alguns fármacos e excipientes (LOW et al., 2013; REPKA et al., 2005).

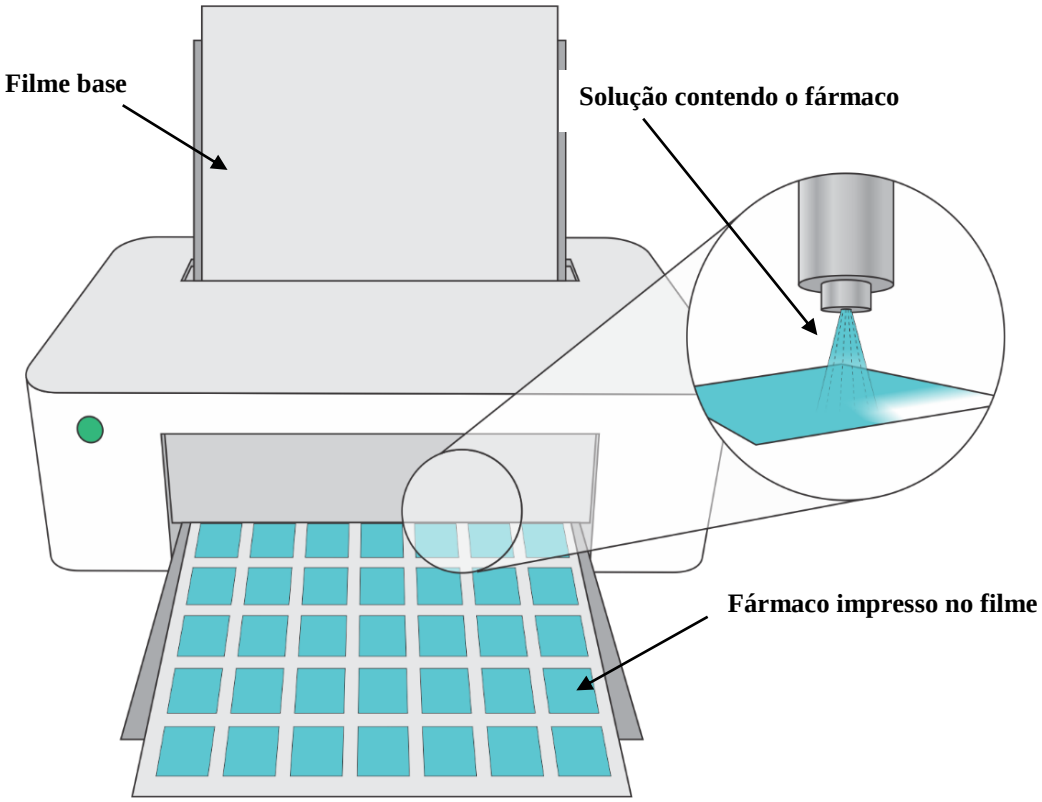
Figura 3. Representação de um equipamento para a produção de filmes bucais utilizando hot melt extrusion



5.3 Printing Technologies

Esta é uma tecnologia que usa jatos de tinta que contém o ativo dissolvido em solução com propriedades adequadas de viscosidade e tensão superficial necessárias para a impressão. O fármaco é impresso em filmes previamente preparados, seja pelo método de solvente casting ou por hot melt extrusion**,** como demonstrado na Figura 4. Uma das vantagens desta tecnologia é que o ativo não participa de todo o processo de preparo do filme evitando, assim, processos de degradação do fármaco.

Figura 4. Representação da tecnologia de impressão de fármacos em filmes bucais



Este método tem a flexibilidade de imprimir quantidades exatas do fármaco em cada filme base, o que torna a forma farmacêutica mais individualizada. Ademais, podem ser utilizados fármacos em baixíssimas doses, e com baixa resistência térmica (SANDLER et al., 2011; JANSSE et al., 2013; PREIS; BREITKREUTZ; SANDLER, 2015).

6. CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES BUCAIS

A Tabela 6 apresenta os principais ensaios e características analisadas referentes aos filmes destinados a aplicação na mucosa oral.

Tabela 6. Ensaios empregados para a caracterização de filmes bucais

Ensaio	Característica Analisada	Referência
Peso e espessura	Variação de massa/espessura	NAIR et al.,2013
Folding endurance	Flexibilidade	PREIS et al.,2013
Intumescimento	Capacidade de absorção de água	MEHER et al., 2013
Infravermelho	Interação entre os componentes do filme	KAUR; KAUR, 2012
DSC	Eventos físicos (Fusão; degradação, cristalização)	CAVALLARI; FINI; OSPITALI, 2013
TG	Perda de massa	NAIR et al., 2013
Raios- X	Cristalinidade dos filmes	SYED e KRISHINA, 2013
Microscopia Eletrônica	Morfologia dos filmes	NEELAGIRI; REDDY; RAO, 2013
Testes mecânicos	Resistencia e elasticidade	PREIS; KNOP; BREITKREUTZ, 2014; DIXIT; PUTHLI, 2009

Desintegração	Tempo de desintegração	BANSAL; BANSAL; GARG, 2013
Uniformidade	Distribuição do fármaco no filme	PREIS et al., 2013
Liberação in vitro	Tempo de liberação do fármaco presente na formulação	PREIS et al., 2014
Tempo de residência (*in vitro*)	Tempo de contato entre o filme a mucosa	CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014
Força de Mucoadesão (*in vitro*)	Força de ligação entre o filme e a mucosa	ABRUZZO et al., 2012
Permeação (*in vitro*)	Permeação do fármaco através de membranas	ADHIKARI et al., 2010

6.1 Peso e espessura

A caracterização em relação ao peso e espessura indica a uniformidade dos filmes produzidos. Geralmente a espessura é medida utilizando um micrometro digital calibrado. A espessura é um fator que influencia as propriedades mecânicas destas formas farmacêuticas. Adicionalmente, os filmes bucais devem estar entre 50 µm e 1mm de espessura para que se tenha uma adesividade satisfatória (MA et al., 2001).

Para medir a variação de peso entre as amostras, pedaços de filmes com áreas pre- determinadas são pesados individualmente, e então a variação destas massas é calculada. Uma variação muito grande pode indicar falta de uniformidade no conteúdo do filme ou o método empregado não é satisfatório para aquele propósito (NAIR et al., 2013;RADHA et al., 2013; ANDERS; MERKLE, 1989).

6.2 Folding endurance

A flexibilidade de um filme bucal é uma característica importante, já que ele deve ser de fácil aplicação e confortável para o paciente. O ensaio de folding endurance, é realizado dobrando um pedaço de filme, em 180º no mesmo local até a quebra ou até o máximo de 300 vezes. Este teste deve ser realizado no mínimo em triplicata e a média é o valor da flexibilidade do filme (NAFEE et al., 2003; NAIR et al., 2013; PREIS et al., 2013).

6.3 Intumescimento

O intumescimento é uma importante característica em sistemas poliméricos de administração de fármacos uma vez que exerce efeito sobre a cinética de liberação do princípio ativo incorporado nos filmes. Além disso, está diretamente relacionada com mucoadesividade, uma vez que os sítios adesivos são expostos durante o processo de absorção do meio (PREIS et al., 2013). O intumescimento de filmes é mensurado mergulhando pedaços de filmes previamente pesados no meio desejado. Após um determinado tempo esse filme é retirado e pesado (NAIR et al., 2013; MEHER et al., 2013; EROĞLU; SARGON; ÖNER, 2007). O grau de intumescimento é calculado através da formula:

Equação 1. % Intumescimento = [(m 2 – m1)/m1] x 100

onde m1 é a massa do filme seco e m 2 é a massa do filme após o tempo de imersão.

6.4. Analises térmicas

Analises térmicas são técnicas relativamente rápidas que mostram características das formulações como ponto de fusão, polimorfismo, recristalização, despolimerização, degradação, se ocorreu interação ou não entre os componentes (DSC) bem como as etapas de perda de massa (TG) (NAIR et al., 2013; BOATENG et al., 2010).

O deslocamento de bandas ou picos que representam processos fisicos, quimicos e de perda de massa, são indicativos de interação entre os componentes do filme e o fármaco utilizado.

6.5 Presença de cristais nos filmes

Através da técnica de raios-X é possível avaliar a existência de cristais na superficie dos filmes, o que pode, em algumas circunstâncias, influenciar nas propriedades mecânicas, tornando os filmes mais frágeis, e na cinética de dissolução do fármaco (SYED e KRISHINA, 2013; IKEUCHI-TAKAHASHI; SASATSU; ONISHI, 2013; MORALES; MCCONVILLE, 2011; PREIS et al., 2013; PREIS; PEIN; BREITKREUTZ, 2012).

6.6 Microscopia Eletrônica

A microscopia eletrônica é uma técnica utilizada para avaliar principalmente a superfície dos filmes. Através dela é possível avaliar se a estrutura é homogênea, se houve ou não interferência do plastificante utilizado, se possui poros e se ocorreu recristalização de fármaco. Além disso, através da avaliação de um corte transversal, muitas vezes, observa-se a disposição das camadas do filme.

As imagens obtidas através desta técnica, podem auxiliar na elucidação dos resultados de dissolução e desintegração, já que uma estrutura que apresenta uma grande quantidade de poros, tem uma liberação e uma desintegração acelerada (PREIS et al., 2013; NAIR et al., 2013; BOATENG et al., 2010; SYED e KRISHINA, 2013; NEELAGIRI; REDDY;RAO, 2013).

6.7 Desintegração

Não existem ensaios de desintegração específicos para filmes bucais. Desta forma, vários testes adaptados foram realizados a fim de determinar o tempo de desintegração dos filmes bucais (BANSAL; BANSAL; GARG, 2013; EL-SETOUHY; EL-MALAK, 2010; HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; SAKUDA;SASSATO;MACHIDA, 2010; GARSUCH; BREITKREUTZ, 2009). Este teste mostra o tempo que o filme leva para se quebrar ou se desintegrar em contato com o meio escolhido, seja saliva ou tampão fosfato pH 6.8.

6.8 Testes mecânicos

Os testes de resistência mecânica são de grande importância pois avaliam propriedades como resistência a tração, alongamento e flexibilidade, características que devem ser consideradas caso a produção seja transformada em larga escala. Entre os testes mais utilizados estão

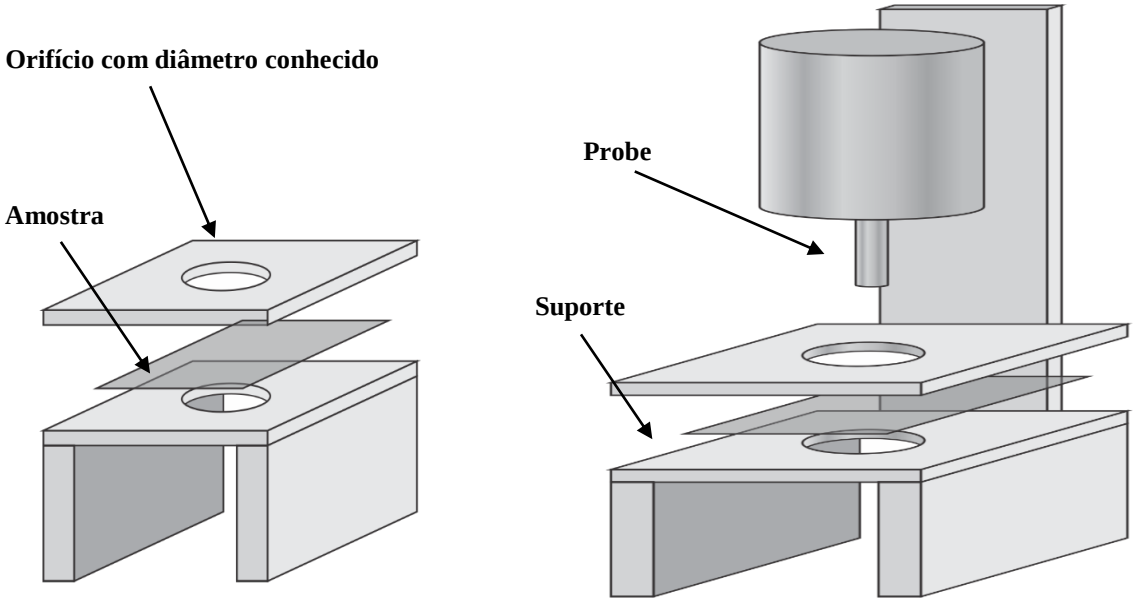
o Puncture test (Teste de punção) e o elongation at break (Elastcidade) (PREIS; KNOP; BREITKREUTZ, 2014).

6.8.1 Teste de punção

O teste de punção mostra a força máxima aplicada ao filme até a sua ruptura. Um pedaço de filme é fixado em um aparato com um orifício de área conhecida e um probe move-se para baixo exercendo uma força sobre o filme até rompe-lo (Figura 5). A força de ruptura pode ser calculada através da fórmula (DIXIT; PUTHLI, 2009):

Equação 2. Força de Punção = Força de ruptura/ Área do filme.

Figura 5. Representação do equipamento utilizado para a realização dos testes mecânicos em filmes.



Fonte: adaptado de PREIS; KNOP; BREITKREUTZ (2014)

6.8.2 Elasticidade

Elasticidade é a medida que mostra a deformação máxima que o filme suporta antes de quebrar. Pode ser calculado utilizando a seguinte formula (DIXIT; PUTHLI, 2009):

Elasticidade= (Tamanho final do filme/ Tamanho inicial do filme) x 100

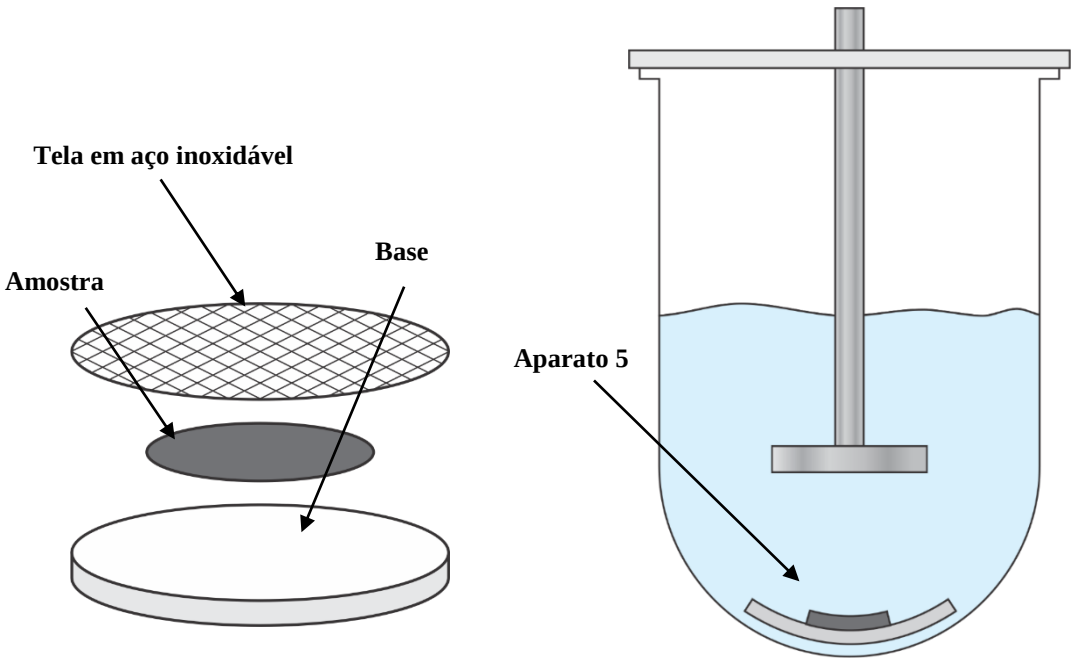
6.9 Uniformidade de conteúdo

O ensaio é realizado dissolvendo pedaços do filme de área ou massa conhecidas em um determinado solvente. Logo após, a solução é filtrada e a absorbância é mensurada utilizando Uv-vis ou HPLC em comprimentos de onda específicos. Este ensaio deve ser executado em triplicada utilizando amostras de diferentes partes do filme (DIXIT; PUTHLI, 2009).

6.10 Liberação do fármaco *in vitro*

Os testes de dissolução são realizados utilizando aparatos descritos na USP, aparato II (pá) e aparato 5, pá sobre disco (Figura 6). Quando é utilizado o aparato 2, os filmes são fixados na cuba de dissolução com uma cola de cianoacrilato para evitar que o filme fique flutuando no meio (NAIR et al., 2013).

Figura 6. Representação do aparato (Aparato V) utilizado para a realização do ensaio de dissolução de filmes bucais



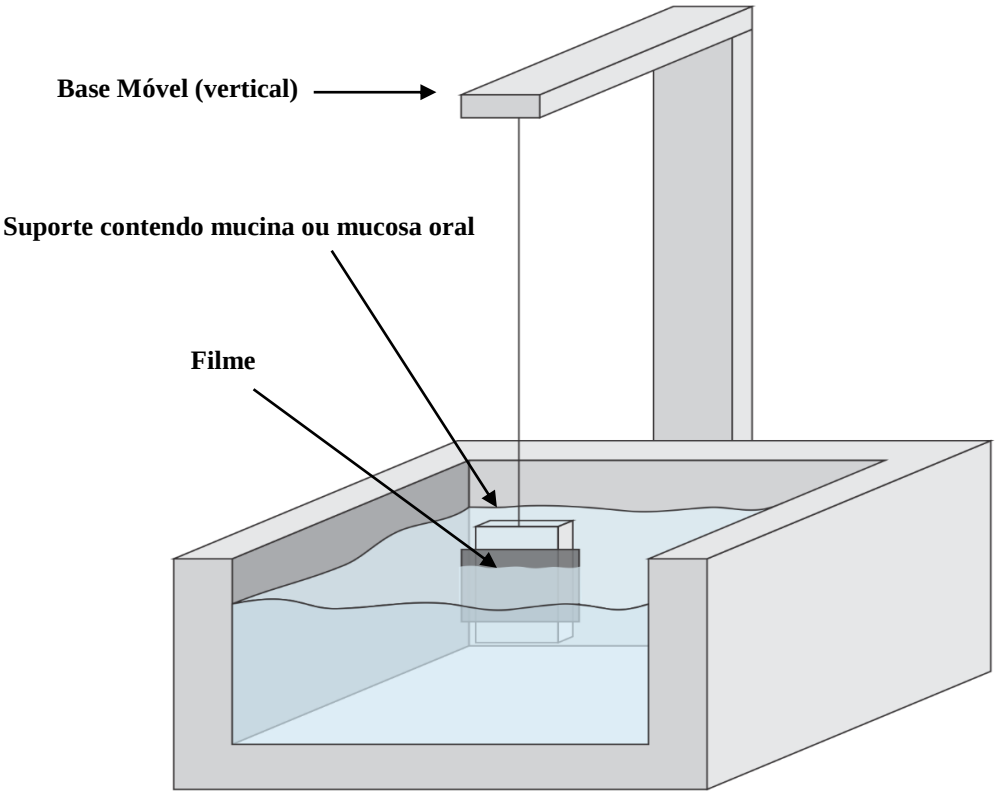
Fonte: adaptado de Nair et al (2013)

O ensaio de dissolução é conduzido em velocidades entre 50 e 75 rpm e o meio em quantidade suficiente para atingir as condições *sink.* Em tempos pré-determinados alíquotas são retiradas da cuba e a absorbância é mensurada. Ao final do teste, um perfil de dissolução é traçado e a partir dele pode-se calcular a quantidade de fármaco liberado, e atribuir um modelo cinético mais adequado (DIXIT; PUTHLI, 2009; PERIOLI et al., 2004b; WONG; YUEN; PEH, 1999).

6.11 Tempo de residência

O tempo em que o filme bucal fica em contato com a mucosa é o fator de maior importância para este tipo de forma farmacêutica, haja vista quanto maior o tempo de contato do fármaco com o local de ação maior será a eficácia e menor o número de doses administradas durante o dia (CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014).

Figura 7**.** Esquema de um tipo de teste para avaliar o tempo de permanecia do filme bucal.



Fonte: adaptado de SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY (2006).

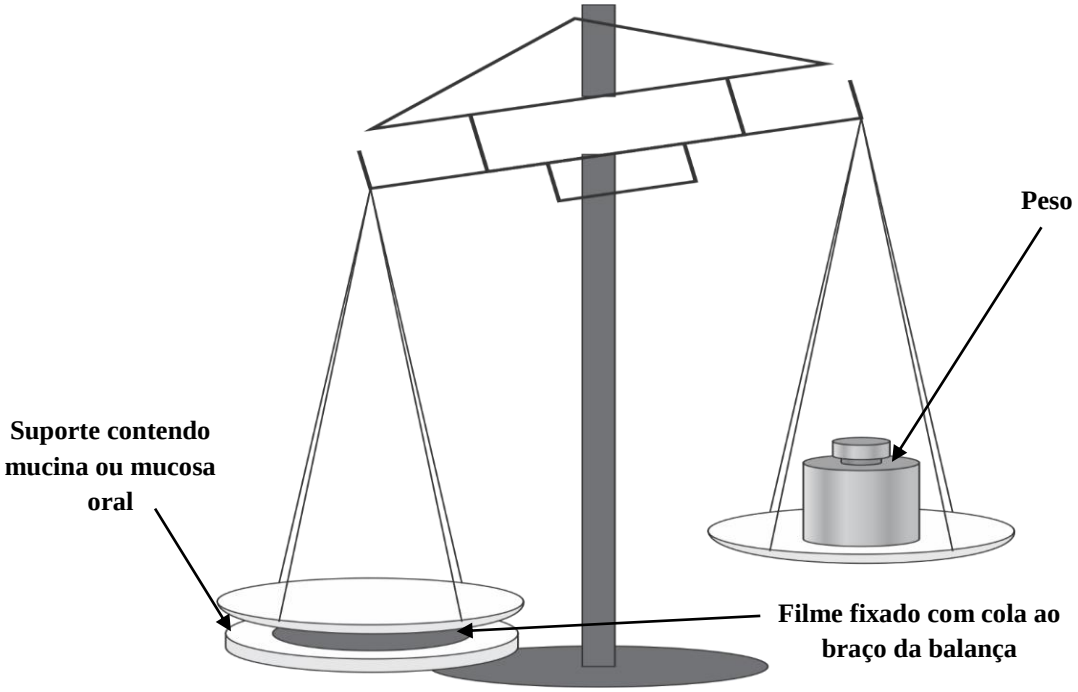
Alguns testes para mensurar o tempo de residência do filme na mucosa oral são descritos na literatura. Mas geralmente o ensaio consiste em colar mucosas de origem animal (porco, coelho, ovelha) ou discos de mucina na parede interna da cuba de dissolução utilizando cola de cianoacrilato. O próximo passo é umedecer o filme com tampão fosfato (pH 6.8) e pressioná-lo levemente sobre mucosa. Logo após, o meio é despejado na cuba até cobrir o filme e a mucosa e então é mantido sob agitação. O ensaio termina quando o filme se desintegrar ou se desprender da mucosa (ANDERS; MERKLE, 1989, YEHIA; EL-GAZAYERLY; BASALIOUS, 2009;PERIOLI et al., 2004b).

Outra possibilidade para determinar o tempo de adesão é a utilização de um desintegrador de comprimidos modificado, (Figura 7) (NAIR et al., 2013 ; SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006;NAFEE et al., 2003; SHIDHAYE et al., 2008).

6.12 Força de mucoadesão

Este tipo de ensaio mede a força máxima necessária para destacar o filme fixado em mucosas animais ou em discos de mucina. A metodologia básica consiste em fixar a mucosa em algum aparato. Então o filme é umedecido e pressionado sobre a mucosa por um determinado tempo e logo após é aplicada uma força externa para remover o filme da mucosa (NAIR et al., 2013; CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014). No entanto, alguns métodos têm sido propostos para estudar as forças de mucoadesão dentre os principais estão: Texture Analyser (MEHER et al., 2013; MORALES; MCCONVILLE, 2011, WONG; YUEN; PEH, 1999) e balança modificada (Figura 8), (LLABOT et al., 2007; S. PENDEKAL; K. TEGGINAMAT, 2012).

Figura 8**.** Representação de uma balança modificada utilizada para o ensaio de mucoadesão.



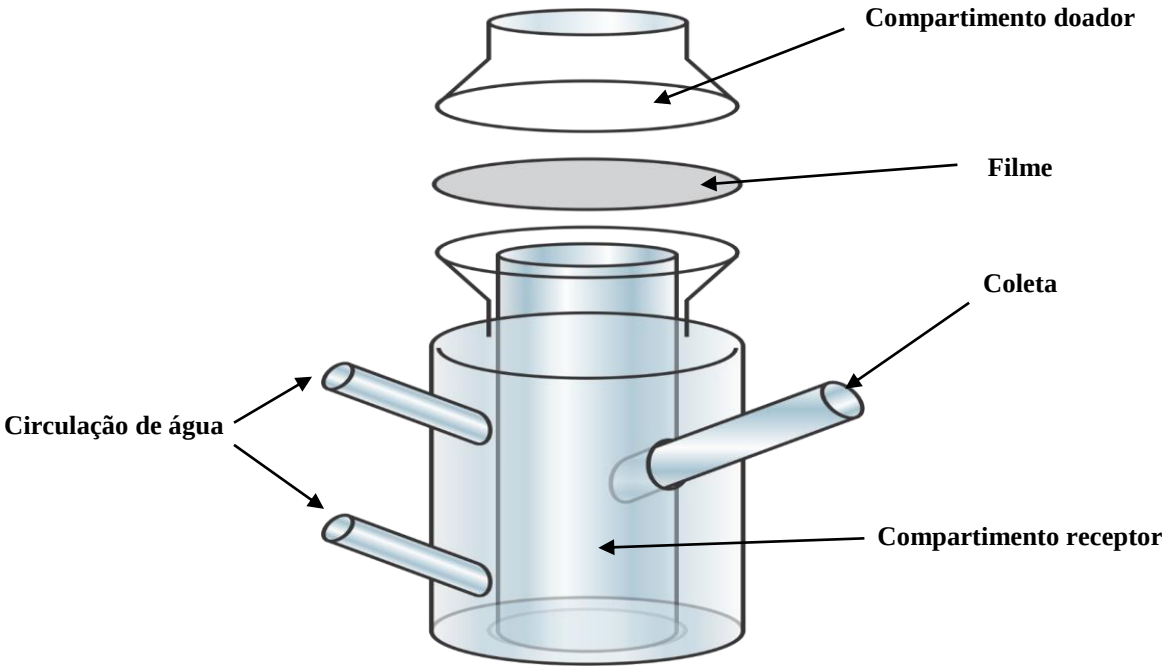
Fonte: adapatado de PENDEKAL,S ; K. TEGGINAMAT (2012)

6.13 Permeação

O fármaco administrado via mucosa oral pode ter uma ação sistêmica ou tópica. A metodologia *in vitro* mais utilizada para avaliar a permeação utiliza mucosas animais ou culturas de células montadas em câmaras de permeabilidade (SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006; PATEL; LIU; BROWN, 2012; MORALES; MCCONVILLE, 2011).

A utilização de células de difusão torna possível determinar a velocidade e a quantidade real de fármaco que se difunde através da mucosa. A célula de difusão de Franz (Figura 9) é o tipo de célula mais amplamente utilizada na literatura (ABRUZZO et al., 2012; AVACHAT; GUJAR; WAGH, 2013; CAVALLARI; FINI; OSPITALI, 2013; TANG et al., 2014; PONGJANYAKUL et al., 2013).

Figura 9. Representação de uma célula de Franz utilizada para a realização de ensaios de permeação.



Basicamente o teste de permeação é executado inserindo uma mucosa bucal entre duas câmeras (doadora e receptora). A quantidade e a velocidade de permeação é determinada através da quantificação do fármaco dissolvido no meio (saliva artificial ou tampão fosfato pH 6,8) presente na câmara receptora, Este meio deve estar sob agitação e deve ser reposto para manter as condições *sink* (ADHIKARI et al., 2010; ALANAZI et al., 2007; SHIDHAYE et al., 2008).

7. CONCLUSÃO

O interesse na utilização de filmes bucais para a liberação de fármacos na mucosa oral vem aumentando nos últimos anos. Desta forma, conhecer os mecanismos de mucoadesão e os fatores que a influenciam são de grande valia para a escolha correta das matérias primas que serão utilizadas para a preparação dos filmes bucais.

Na literatura encontram-se diversos métodos para a preparação e caracterização destas formas de administração. O conhecimento destas metodologias facilita a escolha da melhor técnica para a obtenção do filme, levando em consideração as matérias primas disponíveis, bem como a caracterização correta dos dispositivos obtidos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL AZIM, H. et al. Liposomal buccal mucoadhesive film for improved delivery and permeation of water-soluble vitamins. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 488, n. 1–2, p. 78–85, 2015.

ABRUZZO, A. et al. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, p. 581– 588, 2012.

ADHIKARI, S.N.R. et al. Formulation and evaluation of buccal patches for delivery of atenolol. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, p.1038-1044, 2010.

ALANAZI, F. K. et al. Formulation and physicochemical characterization of buccoadhesive films containing ketorolac. **Journal Drug Delelivery ScienceTechnology**, v. 17,n 3, p. 1–10, 2007.

ANDERS, R.; MERKLE, H. P. Evaluation of laminated muco-adhesive patches for buccal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 49, n. 3, p. 231–240, 1989.

ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 3, p. 505–518, 2009.

AGARWAL R. K**.** et al. Development and characterization of tetracycline-pol (lactide/glyco-lide. films for treatment of periodontitis. **Journal Control Realese,** v.23,p.137-146,1993.

ASANE, G. S. et al. Polymers for mucoadhesive drug delivery system: a current status. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 34, n. 413736, p. 1246–1266, 2008.

ATTIA, M. . et al. Transbuccal permeation, anti-inflammatory activity and clinical efficacy of piroxicam formulated in different gels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 276, n. 1–2, p. 11–28, 2004.

AVACHAT, A. M.; GUJAR, K. N.; WAGH, K. V. Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesive buccal films of rizatriptan benzoate. **Carbohydrate Polymers**,v.91, n.2, p.537-542, 2013.

BANSAL, S.; BANSAL, M.; GARG, G. Formulation and evaluation of fast dissolving film of an antihypertensive drug. **International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, v. 3, n. 4, p. 1097–1108, 2013.

BOATENG, J. S. et al. Characterisation of freeze-dried wafers and solvent evaporated films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 389, n. 1–2, p. 24–31, 2010.

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

CARVALHO, F.C et al. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 46, n. 1, p.1-18, 2010

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

CHOI, S. G. et al. Topical treatment of the buccal mucosa and wounded skin in rats with a triamcinolone acetonide-loaded hydrogel prepared using an electron beam. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 447, n. 1–2, p. 102–108, 2013.

CHUN, M.-K.; KWAK, B.-T.; CHOI, H.-K. Preparation of buccal patch composed of carbopol, poloxamer and hydroxypropyl methylcellulose. **Archives of pharmacal research**, v. 26, n. 11, p. 973–978, 2003.

CONROTTO, D. et al. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 154, n. 1, p. 139–145, 2006.

DIAZ DEL CONSUELO, I. et al. Ex vivo evaluation of bioadhesive films for buccal delivery of fentanyl. **Journal of Controlled Release**, v. 122, n. 2, p. 135–140, 2007.

DIXIT, R. P.; PUTHLI, S. P. Oral strip technology : Overview and future potential. **Journal of Controlled Release**, v. 139, n. 2, p. 94–107, 2009.

EL-SETOUHY, D. A.; EL-MALAK, N. S. A. Formulation of a Novel Tianeptine Sodium Orodispersible Film. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 3, p. 1018–1025, 2010.

EROĞLU, H.; SARGON, M. F.; ÖNER, L. Chitosan Formulations for Steroid Delivery: Effect of Formulation Variables on In Vitro Characteristics. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 3, p. 265–271, 2007.

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.; VEIGA, F. Mucoadhesive drug delivery systems in the oral cavity:Mucoadhesive mechanism and mucoadhesive polymers **. Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, v,4, p. 216-233, 2007.

GARSUCH, V.; BREITKREUTZ, J. Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 1, p. 195–201, 2009.

GRACIANO, T. B. et al. Using chitosan gels as a toluidine blue O delivery system for photodynamic therapy of buccal cancer: In vitro and in vivo studies. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 12, n. 1, p. 98–107, 2015.

HEARNDEN, V. et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 16–28, 2012

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

ISHIDA, M. et al. New mucosal dosage form of insulin. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29,p. 810-816,1981.

ISHIDA M, NAMBU N, NAGAI T. Ointment- type oral mucosal dosage form of Carbopol con- taining prednisolone for treatment of aphtha. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.31,p.1010–1014,1983.

IKEUCHI-TAKAHASHI, Y.; SASATSU, M.; ONISHI, H. Evaluation of matrix type mucoadhesive tablets containing indomethacin for buccal application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 2, p. 454–461, 2013.

JANβE, E. M. et al. Drug-printing by flexographic printing technology—A new manufacturing process for orodispersible films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, n. 1–2, p. 818–825, 2013.

JAY, W. et al. Transmucosal delivery of testosterone in rabbits using novel bi-layermucoadhesive wax-film composite disks. **Journal Pharmaceutical Science**,v.91,p. 2016–2025,2002.

KHAN,S.; TRIVEDI,V.; BOATENG,J.. Functional physico-chemical, *ex vivo* permeation and cell viability characterization of omeprazole loaded buccal films for paediatric drug deli-very. **International Journal of Pharmaceutics**, v.500, p. 217-226, 2016.

KAUR, A.; KAUR, G. Mucoadhesive buccal patches based on interpolymer complexes of chitosan-pectin for delivery of carvedilol. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 20, n. 1, p. 21–27, 2012.

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

LANDOVÁ, H.et al. Mucoadhesive films as perspective oral dosage form. **Czech and Slovak Pharmacy**, v.62, p. 4–11, 2013.

LIU, J. et al. An evaluation on the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-

blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 102, n. 4, p. 475–481, 2006.

LLABOT, J. M. et al. Design of novel antifungal mucoadhesive films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 336, n. 2, p. 263–268, 2007.

LOW, A. Q. J. et al. Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 455, n. 1–2, p. 138–147, 2013.

MA, J.; WANG, H.; HE, B.; CHEN, J. A preliminary in vitro study on the fabrication and tissue engineering applications of a novel chitosan bilayer material as a scaffold of humam neofetal dermal fibroblasts. **Biomaterials,** v. 22, p. 331-336, 2001.

MARTÍN, M. J. et al. Development of alginate microspheres as nystatin carriers for oral mucosa drug delivery. **Carbohydrate polymers**, v. 117, p. 140–9, 2015.

MEHER, J. G.et al. Development and characterization of cellulose-polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol. **Carbohydrate Polymers**, v.96, p. 172– 180,2013

MOHAMMADI-SAMANI, S.; BAHRI-NAJAFI, R.; YOUSEFI, G. Formulation and in vitro evaluation of prednisolone buccoadhesive tablets. **Farmaco**, v.60, p. 339-344, 2005.

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

MORISHITA, M. et al. Pluronic F-127 gels incorporating highly purified unsaturated fatty acids for buccal delivery of insulin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 212, n. 2, p. 289–93, 2001.

NAFEE, N. A. et al. Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: in vitro/in vivo performance and effect of ageing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 264, n. 1–2, p. 1–14, 2003.

NAIR, A. B. et al. In vitro techniques to evaluate buccal films. **Journal of Controlled Release**, v.166,p.10-21, 2013.

NAZARI, K. et al. Development and characterisation of cellulose based electrospun mats for buccal delivery of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). **European Journal of Pharmaceutical Sciences,** v. 102, p. 147-155, 2017.

NEELAGIRI, R.; REDDY, M. S.;RAO, N.G.R. Buccal patch as drug delivery system : An overview. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 2,p.40-47, 2013.

OKEKE,O.C.; BOATENG,J.S Composite HPMC and sodium alginate based buccal formulations for nicotine replacement therapy. **International Journal of Biological Macromolecules,**v.91, p.31-44, 2016.

PADERNI, C. et al. Oral local drug delivery and new perspectives in oral drug formulation. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v.114,p.25-34, 2012.

PALEM, C.R. et al. Development, optimization and in vivo characterization of domperidone-controlled release hot-melt-extruded films for buccal delivery**. Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.42, p.473-484,2016.

PATEL, R.; S. PODDAR. Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate, **Current Drug Delivery**, v. 6 ,p.140-144, 2009.

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, p. 746-756, 2012.

PEH, K. K.; WONG, C. F. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical sciences**, v.2 , p. 53-61, 1999.

PERIOLI, L. et al. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. **Journal of Controlled Release**, v. 95, n. 3, p. 521–533, 2004a.

PERIOLI, L. et al. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. **Journal of Controlled Release**, v.99.p.73-82, 2004b.

PONGJANYAKUL, T. et al. Characterization of chitosan–magnesium aluminum silicate nanocomposite films for buccal delivery of nicotine. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 55, p. 24–31, 2013.

PREIS, M. et al. Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. **European Journal Pharmaceutical and Biopharmaceutics**, v.86, p.552-561, 2014.

PREIS, M. et al. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. **Expert opinion on drug delivery**, v. 10, n. 9, p. 1303–17, 2013.

PREIS, M.; BREITKREUTZ, J.; SANDLER, N. Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 2, p. 578–584, 2015.

PREIS, M.; KNOP, K.; BREITKREUTZ, J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. **International Journal of Pharmaceutics**, v.461, p.22-29, 2014.

PREIS, M.; PEIN, M.; BREITKREUTZ, J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. **Pharmaceutics**, v.4, p.551-562, 2012.

PREIS, M. Q.; BREITKREUTZ, J.; SANDLER, N. Personalised medicine 2 Perspective: Concepts of printing technologies for oral film. **International Journal Pharmaceutics**, v.494, p.578-584, 2015.

RADHA, M. B. et al. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. **Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research**, v. 1, n. 3, p. 1–6, 2013.

RAI, V. K.et al. Development of cellulosic polymer based gel of novel ternary mixture of miconazole nitrate for buccal delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 103, p. 126–133,2014.

REPKA, M. A. et al. Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, n. 1, p. 189–196, 2005.

REPKA, M.A.; MCGINIT.Y, J.W. Bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose topical films produced by hot-melt extrusion. **Journal of Controlled Release**, v.70, p.341–351,2001.

RITSCHEL, W. A.et al. Buccal absorption of insulin in the dog. **Research communications in chemical pathology and pharmacology,**v. 63,p. 53–67,1989.

ROY, S.et al. Polymers in Mucoadhesive Drug Delivery System: A Brief Note. **Designed Monomers and Polymers**,v.12, p. 483-495, 2009.

ROY, S. K.; PRABHAKAR, B. Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems - A review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 1, p. 91–104, 2010.

SAKUDA, Y. et al.Preparation and Evaluation of Medicinal Carbon Oral Films. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 58, n. 4, p. 454–457, 2010.

SENTA – LOIS, Z. et al. Orodispersible films based on amorphous solid dispersions of tetrabenazine. **International Journal of Pharmaceutics,** v.518, p. 242-252, 2017.

SYED, I.A; KRISHINA,S. Buccal films drug delivery device : A REVIEW. **Asian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 2,p.1-30, 2013.

ROSSI,S.et al. Buccal delivery of acyclovir from films based on chitosan and polyacrylic acid. **Pharmaceutical and Developed Technology**, v.8, p. 199-208, 2003.

PENDEKAL, M.; K. TEGGINAMAT, P. Formulation and evaluation of a bioadhesive patch

for buccal delivery of tizanidine. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 2, n. 3, p. 318–324, 2012.

SAVE, T.et al.Com- parative study of buccoadhesive formulations and sublingual capsules of nifedipine. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.46, p. 192–195,1994

SANDLER, N. et al. Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, p. 3386-3395,2011.

SANDLER, N. PREIS, M. Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. **Trends Pharmacology Science,** v. 38, p. 317-326,2017.

SANKAR, V. et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases: Challenges and opportunities. **Oral Diseases**, v. 17, p. 73–84, 2011.

SATISHBABU B.K., SHRINIWASAN B.P. Preparation and evaluation of buccoadhesive film of atenolol. **Indian Journal of Pharmaceutical Science**,v.70, p.175-179, 2008.

SHIDHAYE, S. S. et al. Mucoadhesive Bilayered Patches for Administration of Sumatriptan Succinate. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 3, p. 909–916, 2008.

SINGH, S. et al. Preparation and evaluation of buccal bioadhesive films containing clotrimazole. **AAPS PharmSciTech**,v.9,p. 660-667, 2008.

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

SOGIAS, I. A.; WILLIAMS, A. C.; KHUTORYANSKIY, V. V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1–2, p. 602–610, 2012.

SPIELBERGER, R. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 25, p. 2590–2598, 2004.

SUDHAKAR, Y.; KUOTSU, K.; BANDYOPADHYAY, A. K. Buccal bioadhesive drug

delivery - A promising option for orally less efficient drugs. **Journal of Controlled Release**,v.114, p.15-40, 2006.

SVEINSSON, S. J.; HOLBROOK, W. P. Oral mucosal adhesive ointment containing liposomal corticosteroid. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 95, p. 105–109, 1993.

TANG, C. et al. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473,p. 434-441, 2014.

TANGRI, P.; SATHEESH MADHAV, N.V.S. Oral mucoadhesive drug delivery systems: a review. **International Journal of Biopharmaceutics,** v.2, p.36-46, 2011.

TAO, Y. et al. Development of mucoadhesive microspheres of acyclovir with enhanced bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 378, n. 1–2, p. 30–36, 2009.

TEDESCO ,M.P.; MONACO-LOURENÇO ,C.A.; CARVALHO, R.A. Characterization of oral disintegrating film of peanut skin extract—Potential route for buccal delivery of phenolic compounds. **International Journal of Biological Macromolecules,** v. 97, p. 418-425, 2017

TRASTULLO, R. et al. Design and evaluation of buccal films as paediatric dosage form for transmucosal delivery of ondansetron. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.105, p.115-121, 2016.

UNGPHAIBOON, S.; MAITANI, Y. In vitro permeation studies of triamcinolone acetonide mouthwashes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 220, p. 111–117, 2001.

VASANTHA, P. V. et al. Development and characterization of Eudragit based mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulfate. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 19, n. 4, p. 207–214, 2011.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polimeros**, v. 20, p. 51–64, 2010.

XIAO-QIN LI et al. Mucoadhesive buccal films of tramadol for effective pain management. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v.67, p. 231-237, 2017.

WONG, C. F.; YUEN, K. H.; PEH, K. K. Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 178, n. 1, p. 11–22, 1999.

YEHIA, S. A.; EL-GAZAYERLY, O. N.; BASALIOUS, E. B. Fluconazole mucoadhesive buccal films: in vitro/in vivo performance. **Current drug delivery**, v.6, p. 17-27, 2009.

CAPÍTULO II

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES BUCAIS A BASE DE PECTINA E GOMA GELANA

Resumo

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver filmes bucais, através de um método simples, utilizando polímeros naturais (goma gelana e pectina) a fim de avaliar o potencial uso destes materiais na produção de formas de farmacêuticas mucoadesivas. Usando um delineamento fatorial completo 2^3, oito formulações contendo diferentes quantidades de polímeros foram preparadas por meio de evaporação do solvente (*solvent casting*). As matérias-primas e os filmes foram caracterizados fisico quimicamente utilizando espectroscopia vibracional (infravermelho com transformada de Fourier e Raman) e difração de raios X. As propriedades físicas e mecânicas dos filmes também foram avaliadas. Além disso, realizou-se os ensaios de mucoadesividade e de dissolução do fármaco. De acordo com os resultados obtidos concluiu-se que os filmes possuem características adequadas para serem utilizados como dispositivos mucoadesivos de liberação controlada de fármacos, aumentando assim, o tempo de permanência do fármaco na cavidade bucal.

1. INTRODUÇÃO

A cavidade oral liga o ambiente externo ao interior do corpo e está sujeita a diferentes tipos de patologias que requerem um tratamento local (PADERNI et al., 2012). No entanto, devido ao curto tempo de permência do fármaco no local de ação, o tratamento pode ser bastante comprometido, além de necessitar de diversas aplicações ao longo do dia (HEARNDEN et al., 2012). Por esta razão, várias formulações bucais como géis (RAI et al., 2014; XU et al., 2014), comprimidos mucoadesivos (MOHAMMADI-SAMANI et al., 2005; IKEUCHI-TAKAHASHI et al., 2013), patches e filmes bucais (OBAIDAT et al 2011; MORALES, MCCONVILLE, 2011; CAVALLARI et al., 2013, JUG et al., 2012) foram desenvolvidas utilizando polímeros que permitem o contato mais direto e prolongado do fármaco com a mucosa (ABRUZZO et al 2012; SANKAR et al 2011).

Em particular, os filmes mostram maior precisão e flexibilidade em relação à dose e melhor resistência mecânica, quando comparados com as outras formas farmacêuticas. Além disso, eles podem atuar como um sistema de liberação controlada e podem ser facilmente removidos em caso de emergência (AVACHAT et al., 2013; MEHER et al., 2013).De acordo com Patel et al. (2012), os filmes são flexíveis e elásticos o que proporciona um maior conforto ao paciente. No entanto, eles são fortes o suficiente para resistir a ruptura causada pelos movimentos da boca e língua (ABRUZZO et al., 2012). Devido a estas características, os filmes podem ser usados durante o sono, aumentando a adesão ao tratamento.

Neste trabalho, os filmes bucais foram desenvolvidos utilizando os polímeros naturais, pectina (PEC) e goma de gelana (GG). O acetonido de triancinolona (AT), um glicocorticóide sintético, foi incorporado aos filmes, uma vez que é utilizado no alívio de sinais e sintomas de várias condições inflamatórias orais (MIRO et al 2012; NICOLAZZO et al., 2005; RIOBOO, BASCONES, 2011).

A pectina, um polissacarideo natural encontrado na parede celular de várias espécies vegetais, é composta principalmente por uma alternância entre ácido galacturônico, resíduos de ramnose e arabinanose e cadeias laterais de galactano. Ela poder ser usada sozinha ou associada com outros polímeros naturais ou sintéticos na produção de diferentes sistemas de liberação de fármacos (SMISTAD et al., 2012; SOARES et al., 2013; PREZOTTI et al., 2014).

A goma gelana é um polissacarídeo obtido a partir da secreção extracelular da bactéria *Sphingomonas elodea* através de um processo anaeróbico. O composto obtido consiste em uma cadeia polimérica linear composta pela repetição de uma unidade tetrassacarídica de resíduos

de ácido glicurônico, ramnose e glicose. É amplamente utilizada na indústria alimentícia devido às suas propriedades de gelificação, e na área farmacêutica já foi utlizada para a produção de formas farmacêuticas sólidas (grânulos e cápsulas) ou líquidas (soluções oftálmicas ou nasais) (OSMAŁEK et al., 2014; PRAJAPAT et al., 2013).

Ambos os polímeros não possuem toxicidade, são biocompatíveis, biodegradáveis e possuem propriedades mucoadesivas que os torna promissores para aplicação farmacêutica (OSMAŁEK et al., 2014; PREZOTTI et al., 2014). Já existem na literatura alguns estudos sobre filmes usando gelana (LEE et al., 2010; LEE et al., 2012) e pectina isoladamente (KAUR, KAUR 2012; MOREIRA et al., 2014). No entanto, a produção desses filmes têm alguns inconvenientes, tais como o uso de ácidos, solventes orgânicos ou agentes de reticulação. Além disso, não existem trabalhos na literatura que utilizam GG e PEC em conjunto para o desenvolvimento de filmes bucais. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi a obter e caracterizar filmes bucais a base de pectina e goma gelana.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Materiais

O fármaco utilizado, acetonido de triancinolona, foi gentilmente cedido pela empresa Prati- Donaduzzi (PR, Brasil). Os polímeros naturais, gelana (Kelcogel® CG-LA) e pectina (Pectin GENU® USP-B), foram cedidoss pela empresa CPKelco (SP, Brasil). O glicerol (GLI) (Synth Reagentes Ltd, SP, Brasil) foi utilizado como plastificante na produção dos filmes.

2.2. Preparo dos filmes bucais

Primeiramente, os polímeros, pectina e gelana, foram solubilizados em 100 mL de água sob agitação à temperatura de 50 ºC por 12 horas. Em seguida, o plastificante e o fármaco foram adicionados à solução e homogeneizados por 2 horas. De acordo com um com um delineamento experimental do tipo fatorial completo 2^3, diferentes soluções foram obtidas, variando a quantidade dos polímeros e do plastificante, conforme Tabela 1. Por fim, as soluções correspondentes a cada formulação foram vertidas em placas de Petri e secas em estufa de circulação de ar a 40 ºC por 24 horas. Além disso, um filme, sem o fármaco, denominado de "Filme Branco", foi feito para motivos de comparação dos perfis de difração de raios X.

Tabela 1- Planejamento fatorial dos filmes poliméricos contendo pectina, gelana, glicerol e acetonido de triancinolona (AT) em diferentes proporções.

Filmes	Pectina (g)	Gelana (g)	Glicerol (g)	AT (mg)
1	0,3	0,3	0,5	100
2	0,3	0,3	1	100
3	0,5	0,3	0,5	100
4	0,5	0,3	1	100
5	0,3	0,5	0,5	100
6	0,3	0,5	1	100
7	0,5	0,5	0,5	100
8	0,5	0,5	1	100

2.3. Caracterização Fisico-Química

2.3.1 Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Foram obtidos espectros de FTIR (espectrofotómetro de infravermelhos, Bruker Vertex-70, EUA) das matérias-primas isoladas e das formulações, em uma atmosfera inerte (N_2), com uma resolução de 4 cm^{-1} em uma região entre 4000 a 500 cm^{-1}.

2.3.2 Difração de raios- X

Os difratogramas de raios X das matérias-primas em pó (PEC, GG e AT), do filme correspondente ao "branco" e das formulações F1, F3 e F8 foram obtidos à temperatura ambiente (25 ºC) em difratômetro de raios X Philips, modelo X'Pert PRO usando a geometria Bragg–Bretando. As varreduras foram realizadas na velocidade de $0{,}5^0$ por minuto leitura feita entre 5º e 35º (2 Θ). Foi utilizado tubo de cobre (CuK_α operando a 40 Kv e 40 mA).

2.3.3 Raman - Chemical Imagem

Foram obtidos os espectros das matérias primas em pó (PEC, GG e AT) e da formulação F4. Logo após os espectros foram tratados pelo software *LabSpec* 6 ®, para a obtenção da imagem desejada. As analises foram realizadas utilizando-se um Espectrômetro Confocal Raman (T64000 Raman, H*oriba Jobin Yvon, USA).*

2.4. Caracterização Morfológica

2.4.1 Microscopia de Luz Polarizada

As imagens foram obtidas utilizando-se um microscópio de luz polarizada (Leica, Leica Microsystems Q500/550, Wetzlar, Germany).

2.4.2 Microscopia Eletrônica de varredura

Para a obtenção das imagens dos filmes foi utilizado um sistema Phenom GS (Phenom G2 pro, LOT-Quantum Design, Darmstadt, Alemanha) onde não é necessária a metalização prévia com ouro.

2.5. Caracterização física e mecânica

A espessura dos filmes foi feita, através da medida de cinco pontos ao longo de cada amostra, por meio de um micrometro digital (Mitutoyo, Neuss, Alemanha). A resistência à dobra dos filmes foi determinada manualmente, flexionando um pedaço de amostra em um ângulo de 180^0, até a quebra ou por no máximo 300 vezes.

As propriedades mecânicas tais como resistência à perfuração e porcentagem de alongamento, foram determinadas de acordo com Preis e colaboradores (2014). O sistema de escolha para determinar as forças aplicadas na amostra foi o Texture Analyser TA-XTplus (Microsystems Godalming, UK). Para a fixação das amostras (n=3) foi utilizado um suporte metálico (*Film Support Rig*) com orifício circular de 10 mm de diâmetro.

Esse tipo de sistema começa a medir a força e o deslocamento quando o probe entra em contato com a amostra. Utilizando um probe com área de 18,10 mm^2 a resistência a perfuração foi calculada de acordo com a seguinte equação:

Equação 1. Força de ruptura = Força (N) /Area (mm^2)

Para o cálculo do valor do alongamento utilizou-se a seguinte equação:

Equação 2. %Alongamento = $((\sqrt{(a^2} + b^2) + r$ / a') – 1) x 100

onde **a** é medida do raio da amostra menos o raio do probe **(r)**, **a'** é o raio da amostra e b é o deslocamento vertical do probe até a ruptura do filme.

2.6 Determinação da mucoadesividade *in vitro*

Os testes para determinar a mucoadesividade foram realizados adaptando a metodologia utilizada por Sathe e colaboradores (2015). A força mucoadesiva de cada formulação (n = 3) foi calculada usando a seguinte fórmula:

Equação 3: Força mucoadesiva (N / cm2) = m x G/ A (cm^2),

onde, m= peso necessário para descolamento em kg, G = aceleração da gravidade (9,81 m / s^2) e A é a área do filme.

2.7 Desintegração

Em um desintegrador (Ethiktecnology,São Paulo, Brasil), para cada formulação, colocou-se um filme em cada um dos seis tubos da cesta (n=6), adicionando-se um disco sobre cada amostra. Em seguida, a cesta foi submetida a movimentos verticais ascendentes e descendentes no meio tampão salino (pH 6,8) a temperatura de 37 ± 2 ºC (DIXIT; PUTHLI, 2009).

2.8. Intumescimento

O intumescimento dos filmes foi determinado usando um método descrito por Yang e colaboradores, (2010). As amostras foram pesadas em uma balança analítica e, em seguida, foram imersas em 20 mL de tampão salino (pH 6,8) a 37 ºC. Após 24 horas os filmes foram retirados, secos em papel de filtro, e pesados. O cálculo para a determinação da porcentagem de quanto o filme absorve

Equação 4. $$\boldsymbol{Intumenscimento}\ (\%) = \frac{\boldsymbol{m2 - m1}}{\boldsymbol{m1}} \times \mathbf{100}$$

onde m1 representa o peso inicial da amostra e m2 o peso da amostra após a imersão.

2.9 Teor de fármaco nos filmes

O teor do fármaco nos filmes foi determinado usando um método adaptado da UNITED STATES PHARMACOPEIA (2015). Uma porção dos filmes (n=5) equivalentes a 1,5 mg do fármaco, foi pesada, dissolvida em etanol e transferida para um balão de 25 mL. A amostra foi submetida a ultra-som por 60 minutos, para garantir a solubilização completa do ativo. Em seguida, o volume do balão volumétrico foi completado e uma alíquota retirada e filtrada com auxílio de filtros Minisart RC 25 (Sartorius, Goettingen, Alemanha) de 0,20mm de tamanho de poro. A quantidade de fármaco na solução resultante foi determinada com espectrofotômetro

UV DU-640 (Beckman Coulter, Califórnia, Estados Unidos), no comprimento de onda de 242nm.

2.10 Ensaios de dissolução

O ensaio de dissolução dos filmes foi realizado através de um método descrito na UNITED STATES PHARMACOPEIA (2015). O experimento foi conduzido no equipamento de dissolução Logan D-800 (Logan Instruments, New Jersey, Estados Unidos), utilizando o aparato V (pá sobre disco) a 75 rpm, 37 ºC, com 900 mL de meio de dissolução (saliva artificial) pH 6,8. Durante o ensaio foram retiradas alíquotas de 5 mL, com reposição, até no máximo de 12 horas. Em seguida, a concentração de fármaco em cada amostra foi determinada por meio do espectrofotômetro UV DU-640 (Beckman Coulter, Califórnia, Estados Unidos), utilizando o comprimento de onda de 242 nm. Os experimentos foram realizados em triplicata.

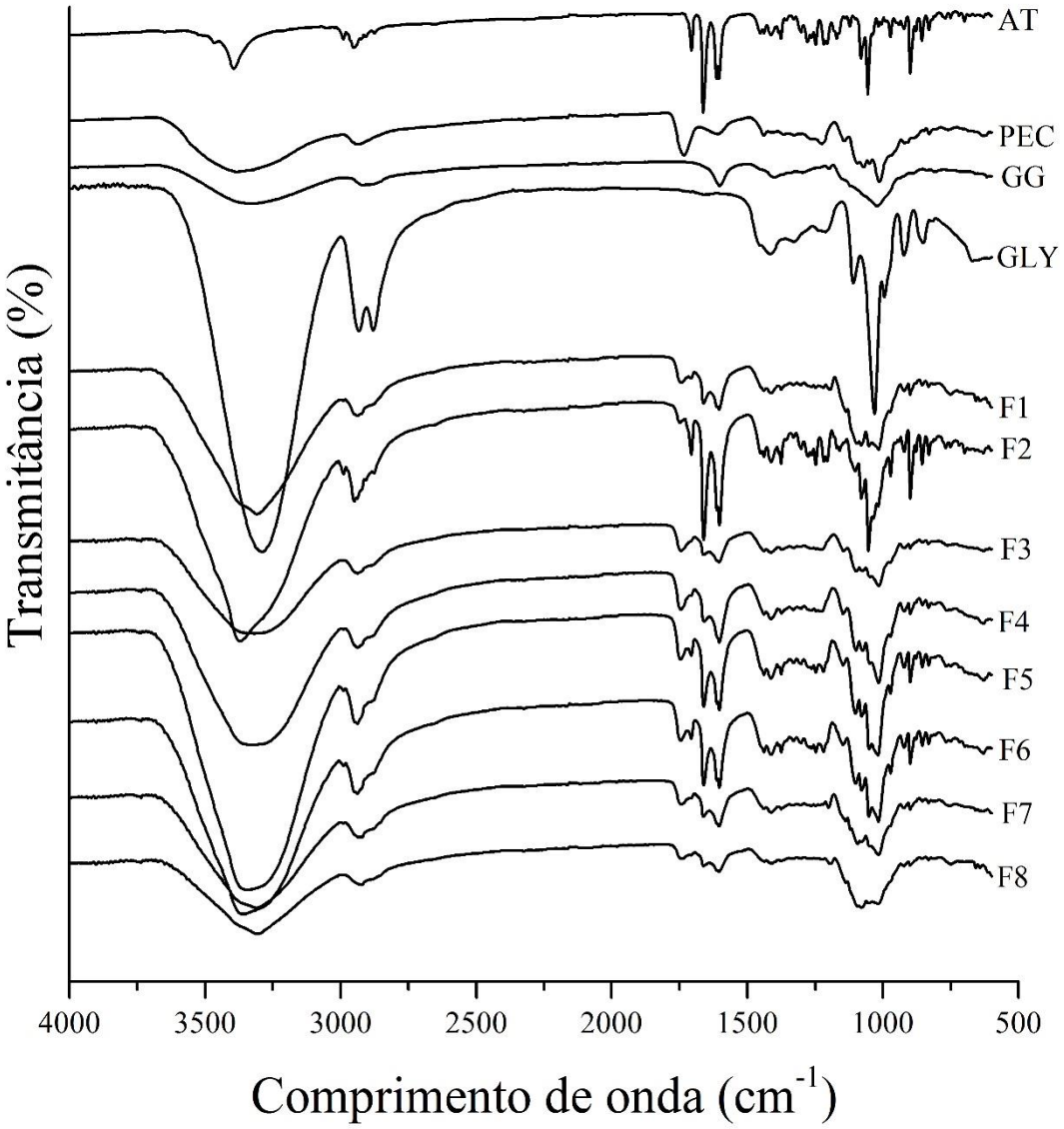
2.11 Tratamento estatístico dos resultados

A partir dos dados do delineamento experimental do tipo fatorial, foi realizada a análise de interação entre os componentes das formulações utilizando-se ferramentas estatísticas, como gráfico de Pareto, empregando-se o *software* Statistica 10.0 (Statsoft, Tulsa, Estados Unidos).

3. RESULTADOS e DISCUSSÃO

3.1 Infravermelho

Figura 1- Espectro de infravermelho para as matérias primas (AT, PEC, GG and GLI) e filmes bucais (F1- F8)

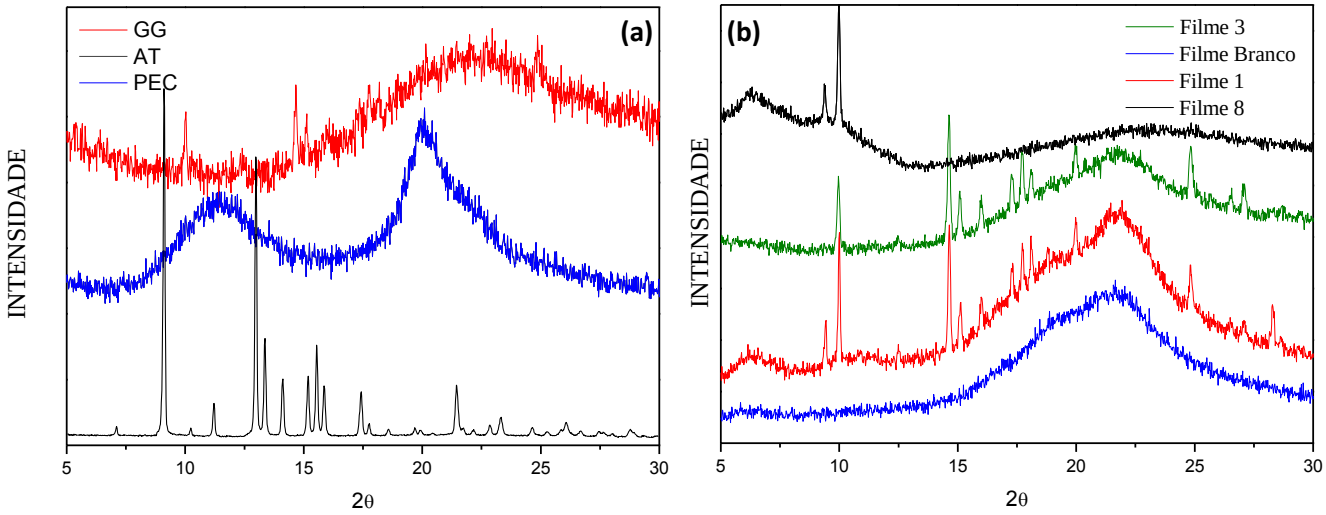


A Figura 1 mostra os espectros infravermelhos de matérias-primas isoladas (AT, PEC, GG e GLI) e dos filmes bucais (F1-F8). O FITR dos filmes mostrou a manutenção das bandas características das matérias-primas. Apenas a banda em torno de 3500 - 3000 cm^{-1} mostrou-se muito intensa devido à presença de água residual nas formulações. A ausência de bandas novas nos espectros de FTIR mostra que os componentes dos filmes não reagem entre si formando novas espécies químicas (PREZOTTI et al. 2014).

3.2 Difração Raios-X

A Figura 3 mostra os difratogramas das matérias-primas (PEG, GG e AT), do "Filme Branco" e das formulações F1, F3 e F8. No caso dos polímeros foi possível observar ombros ao invés de picos, o que corresponde a uma estrutura amorfa (MONFREGOLA et al., 2011). No caso do fármaco, existe a presença de picos bem definidos, caracterizando-o como uma substancia cristalina.

Figura 3 - Difratograma de raios – X; a) matérias primas; b) filmes bucais



O "Filme Branco" apresentou uma estrutura completamente amorfa, haja vista todos os seus constituintes apresentam-se nesse estado. Para os filmes com AT, observa-se a que além dos "ombros", que caracterizam a fase amorfa, existe a presença de picos bem definidos referentes a presença do fármaco. Nota-se que a quantidade intensidade dos picos variam de acordo com a formulação. Sendo que o número de picos cristalinos é inversamente proporcional a quantidade de polímeros da formulação.

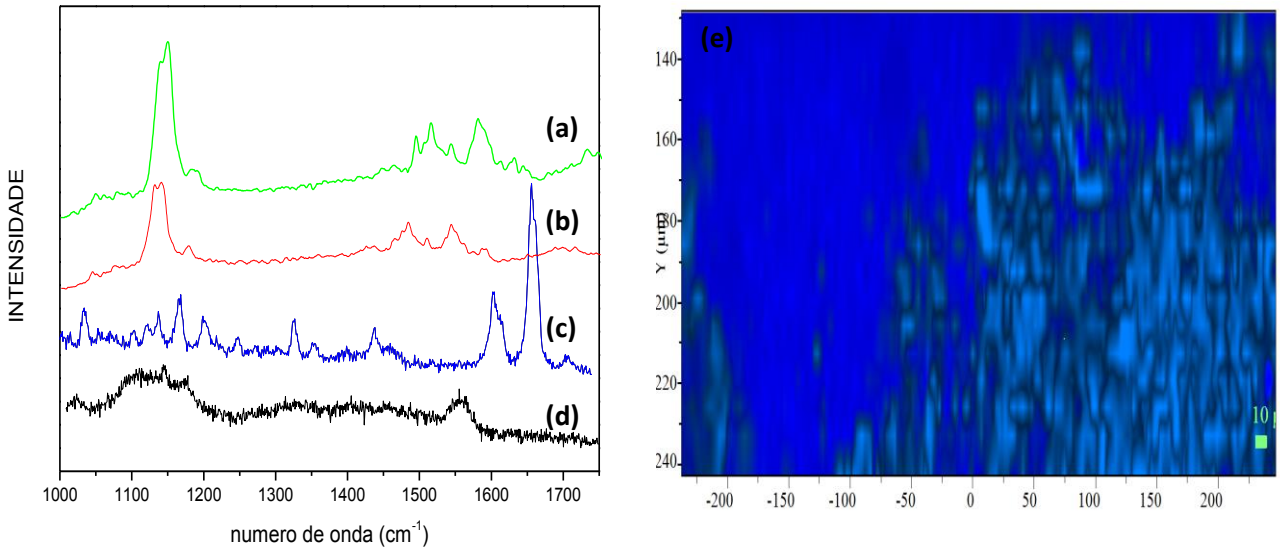
Os filmes com maior quantidade de polímeros apresentam uma espessura maior, o que dificulta a migração do AT presente entre as camadas. Além disso uma maior quantidade de macromoléculas vai estabilizar o fármaco, inibindo sua nucleação, dificultando o processo de cristalização, o que explica o menor número de estruturas cristalinas nos filmes (RAGHAVAN et al., 2001).

3.3 Raman – Chemical Imagem

Os espectros Raman obtidos para os polímeros (Figura 4) são bem semelhantes, haja vista que possuem os mesmos constituintes químicos. Os espectros possuem poucas bandas, no

entanto são bandas referentes a vibrações de grupos presentes em polissacarídeos tais com; alongamentos C=C, estiramentos C-O-C, deformação CHO dentre outros (MROZEK e WEAVER, 2002; GELDER et al., 2007). O espectro correspondente a AT também apresentou as bandas características para essa substancia (MIRO et al., 2012).

Figura 4 - Espectros Raman; a) PEC; b) GG; c) AT; d) filme F4; e) Imagem obtida pela soma dos espectros Raman.

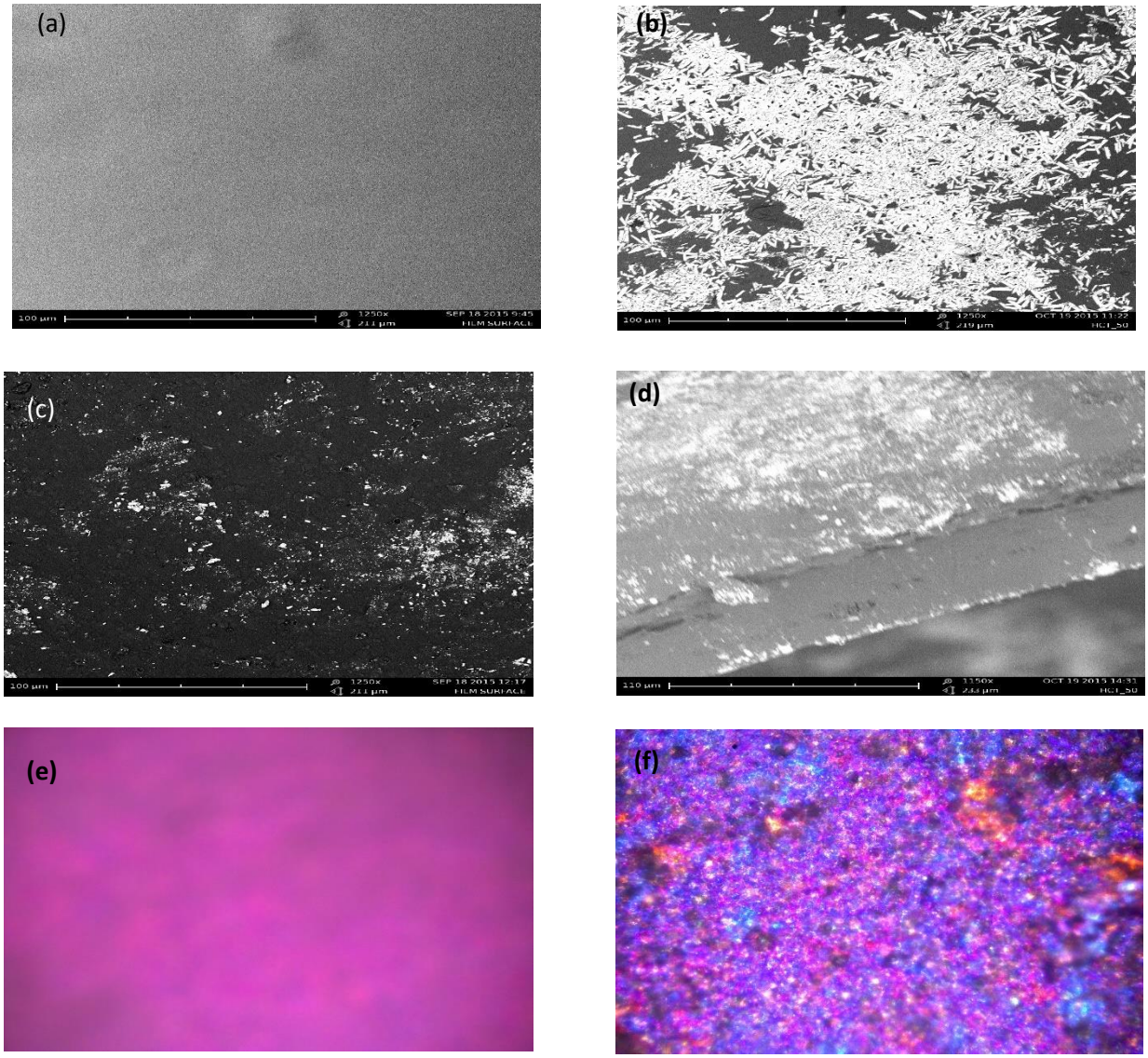


Através de cálculos matemáticos realizados utilizando o software *LabSpec* 6, as informações relativas aos materiais são processadas e o resultado é expresso em forma de uma imagem (Figura 4 (e)). Como a PEC e a GG possuem grupamentos funcionais semelhantes, a imagem referente a elas é mostrada como uma única fase (azul mais escuro), já o AT pode ser identificado através do tom de azul mais claro. Desta forma, pode-se observar a distribuição do fármaco e dos polímeros na formulação.

3.4 Análise morfológica

Observa-se nas imagens obtidas por MEV e microscopia de luz polarizada (Figura 5) que, em geral, os filmes apresentam uma estrutura homogênea e sem poros. É possível ver claramente a presença do fármaco em forma de cristais na superfície e entre as camadas dos filmes. Por não haver nenhuma estrutura cristalina em filmes que não continham fármaco, as imagens de microscopia de luz polarizada aparecem em um plano homogêneo de cor única, já as formulações com AT, apresentaram imagens coloridas devido a refração da luz pelos cristais do fármaco.

Figura 5 - Micrografias dos filmes bucais; a) filme branco; b) filmes F1/F2; c) filmes F7/F8 d) corte transversal dos filmes F1/F2; e) microscopia de luz polorazada do filme branco ; f) filmes F1/F2



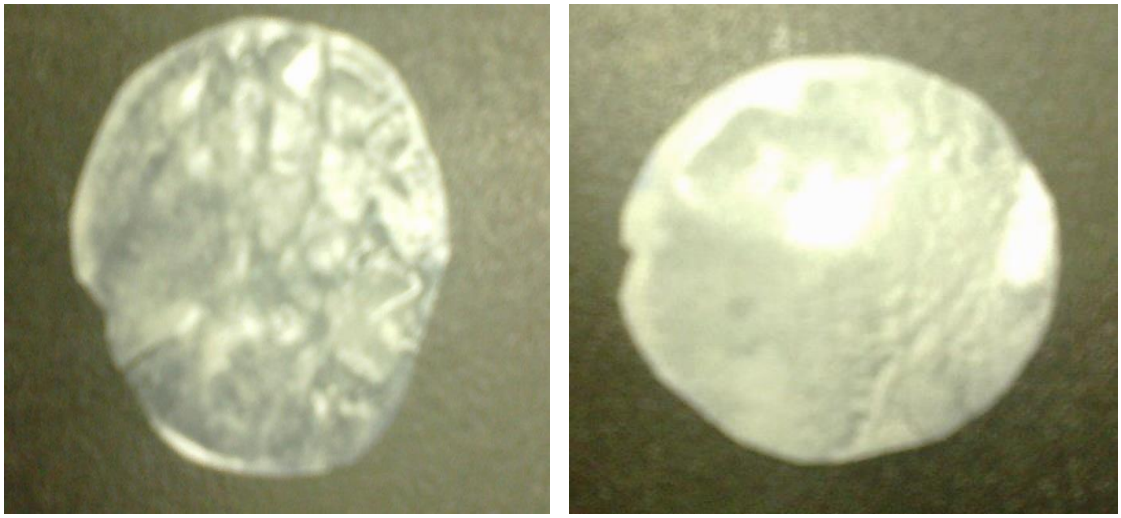
3.5 Propriedades físicas e mecânicas

O processo de intumescimento da matriz polimérica tem grande influência na cinética de liberação do fármaco incorporado nos filmes. Outra propriedade que está relacionada diretamente com esse processo é a mucoadesividade, uma vez que os grupamentos responsáveis pelas ligações adesivas presentes nos polímeros são expostos durante o intumescimento (YEHIA, EL-GAZAYERLY, BASALIOUS, 2009; PREIS et al., 2013).

A Tabela 2 mostra que a porcentagem de intumescimento dos filmes foi de no mínimo 298,93% e 572,70%. Estes elevados valores ocorrem devido as características hidrofílicas dos polímeros e plastificante. PEC e GG são polímeros hidrofílicos/aniônicos, devido a essas características, em pH em torno de 7 há um aumento no número de grupos carregados negativamente que, além de aumentar a característica hidrofílica, criam uma repulsão entre as cadeias, dilatando a rede e favorecendo a entrada da água (PREZOTTI et al., 2014).

Em relação ao ensaio de desintegração, todas as formulações permaneceram integras mesmo após 8 horas de ensaio, como mostrado na figura 8. Os resultados são bastante satisfatórios, uma vez que um sistema de liberação bucal deve resistir a saliva, aos movimentos da língua e deglutição, permitindo assim um contato mais prolongado do fármaco com o seu local de ação.

Figura 6 - Aspecto geral dos filmes mucoadesivos após o ensaio de desintegração



Os resultados da desintegração e intumescimento indicaram que mesmo sem a adição de agentes reticulantes, os filmes mantiveram a sua estrutura por um longo período. Estes resultados dificilmente podem ser alcançados em filmes poliméricos desenvolvidos a partir de um único polímero ou ausência de reticulação.

No que se refere ao teor de fármaco nas formulações, os baixos valores em relação ao desvio padrão sugere que o fármaco estava homogeneamente distribuído nas formulações, Q [%] = 97,37-110,9.

Todos os filmes apresentaram uma espessura aceitável (entre 50 um e 1 mm), para serem utilizados sem causar desconforto ao usuário (MA et al., 2001). Em relação à resistência ao dobramento (*folding endurance*), as formulações F1 e F2 não apresentaram uma boa resistência.

Os valores F1 foram 120 ± 12 e para F2 foram 90 ± 9 vezes, todas as outras formulações não quebraram, mesmo após serem flexionadas por mais de 300 vezes. Esta resistência dos filmes é desejável para que não ocorra a ruptura da formulação durante a administração e permanência na cavidade bucal.

No que se refere às propriedades mecânicas, observa-se que, quando existe uma maior quantidade de polímeros na formulação, maior é a resistência e o alongamento. Formulações com quantidade maior de polímeros apresentam uma distância entre as moléculas menor o que causa uma maior interação entre as camadas do filme e consequentemente uma maior resistência. Para filmes com menor quantidade de polímeros ocorre o contrário, uma menor interação entre as moléculas e consequentemente uma menor resistência a ruptura.

Devido à presença de hidroxilas e grupos carboxílico todas as formulações apresentaram características mucoadesivas como mostrado na Tabela 2. Os grupos hidrofílicos presentes nos polímeros ligam-se a mucina por meio de ligações de hidrogênio, além disso, a presença de glicerol, facilita o intumescimento o que aumenta a distância entre as cadeias poliméricas, melhorando a interpenetração e entrelaçamento das cadeias dos polímeros com o muco, fortalecendo as interações mucoadesivas.

A Figura 7 (a) indica que todos os componentes das formulações têm um efeito sobre o intumescimento dos filmes e que a GG representa o componente com maior influência nesta propriedade devido a presença de mais grupos hidrofílicos. No entanto, a PEC e o glicerol, também têm efeitos positivos isoladamente ou interagindo entre si.

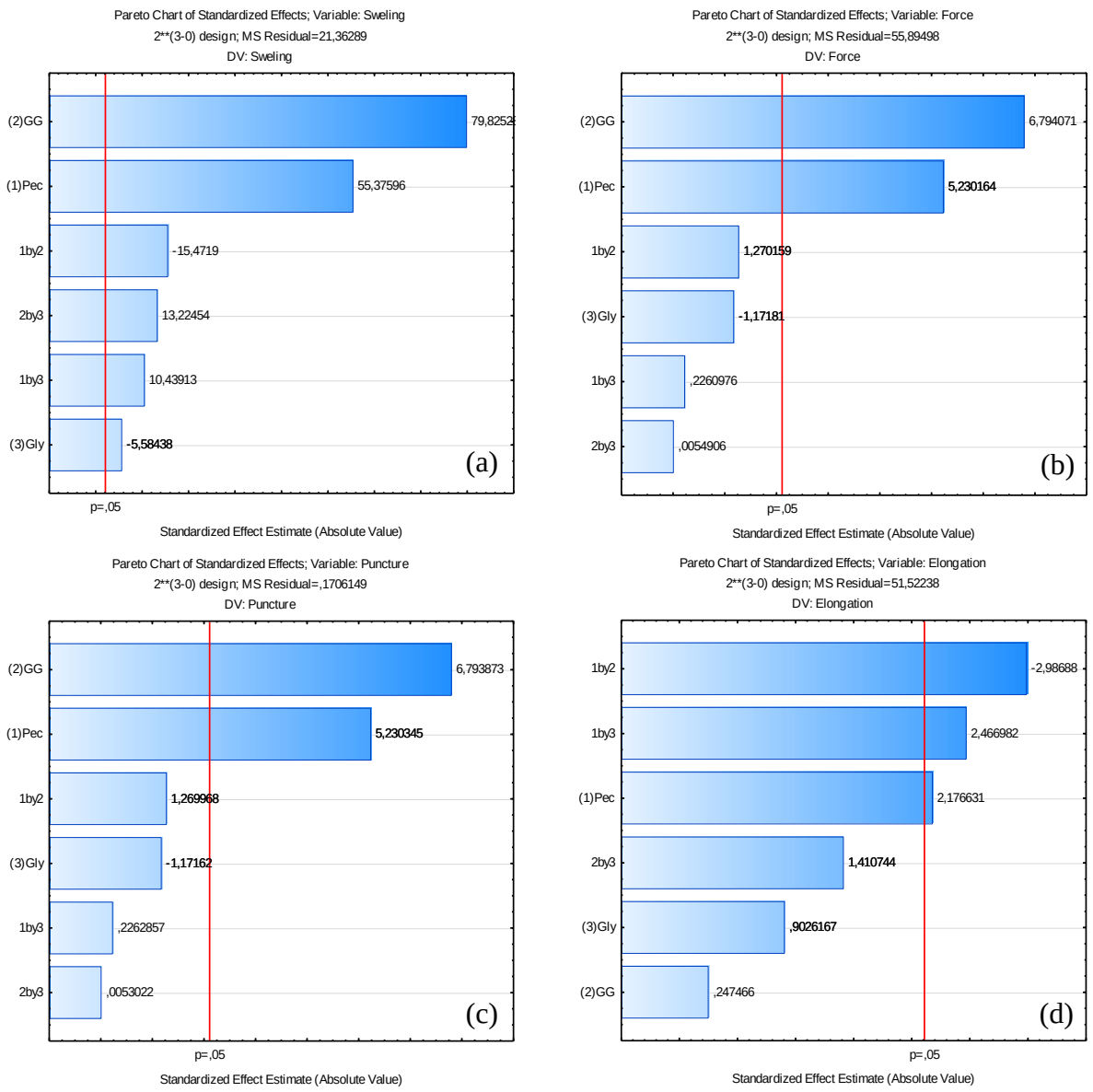
As figuras 7b, 7c e 7d, mostram a influência dos componentes dos filmes nas propriedades mecânicas. Observa-se que, para valores referentes a força (7b) e força de ruptura (7c), GG e PEC separadamente possuem um efeito positivo, no entanto GG tem um efeito ligeiramente maior. A conformação em dupla hélice adquirida pela GG após a formação do filme, somado com as ligações de hidrogênio realizadas com a PEC, são fatores que auxiliam em uma maior interação entre as cadeias dos polímeros aumentando desta forma a resistência dos filmes.

Em relação ao alongamento (7d), as interações entre PEC e GG e PEC e GLI são os fatores que influenciam essa propriedade. O glicerol por estar presente entre as cadeias poliméricas aumenta da distância entre elas diminuindo a resistência dos filmes tornando-os mais frágil, no entanto aumenta o percentual de alongamento das formulações.

Tabela 2-. Valores das propriedades físico químicas, mecânicas e adesivas dos filmes bucais

Filme	Intumescimento	Espessura	Força	Força de Ruptura	Alongamento	Mucoadesividade
	%	mm	N	N/mm^2	%	N/cm^2
F1	320,53 ± 1,08	0,119 ± 0,016	12,58 ± 0,11	0,69 ± 0,006	25,53 ± 5,53	3,49 ± 0,05
F2	298,93 ± 0,53	0,148 ± 0,015	10,66 ± 3,24	0,59 ± 0,179	35,98 ± 2,42	3,68 ± 0,03
F3	442,11 ± 2,73	0,166 ± 0,012	26,35 ± 9,38	1,45 ± 0,518	42,15 ± 2,05	5,30 ± 0,07
F4	438,99 ± 1,74	0,242 ± 0,018	21,07 ± 1,99	1,16 ± 0,110	49,68 ± 9,11	5,50 ± 0,06
F5	482,99 ± 9,04	0,205 ± 0,029	31,79 ± 2,95	1,75 ± 0,162	39,59 ± 5,01	5,47 ± 0,11
F6	480,12 ± 7,37	0,225 ± 0,025	21,17 ± 3,30	1,39 ± 0,182	40,93 ± 2,06	5,74 ± 0,06
F7	540,99 ± 3,35	0,233 ± 0,027	48,57 ± 12,79	2,68 ± 0,707	41,78 ± 10,14	7,31 ± 0,07
F8	572,70 ± 2,16	0,222 ± 0,021	48,07 ± 13,13	2,.66 ± 0,725	44,00 ± 13,15	7,57 ± 0,07

Figura 7 - Gráfico de pareto representando a influencia dos constituintes dos filmes em propriedades como intumescimento (a), força (b), força de ruptura (c) e alongamento (d).



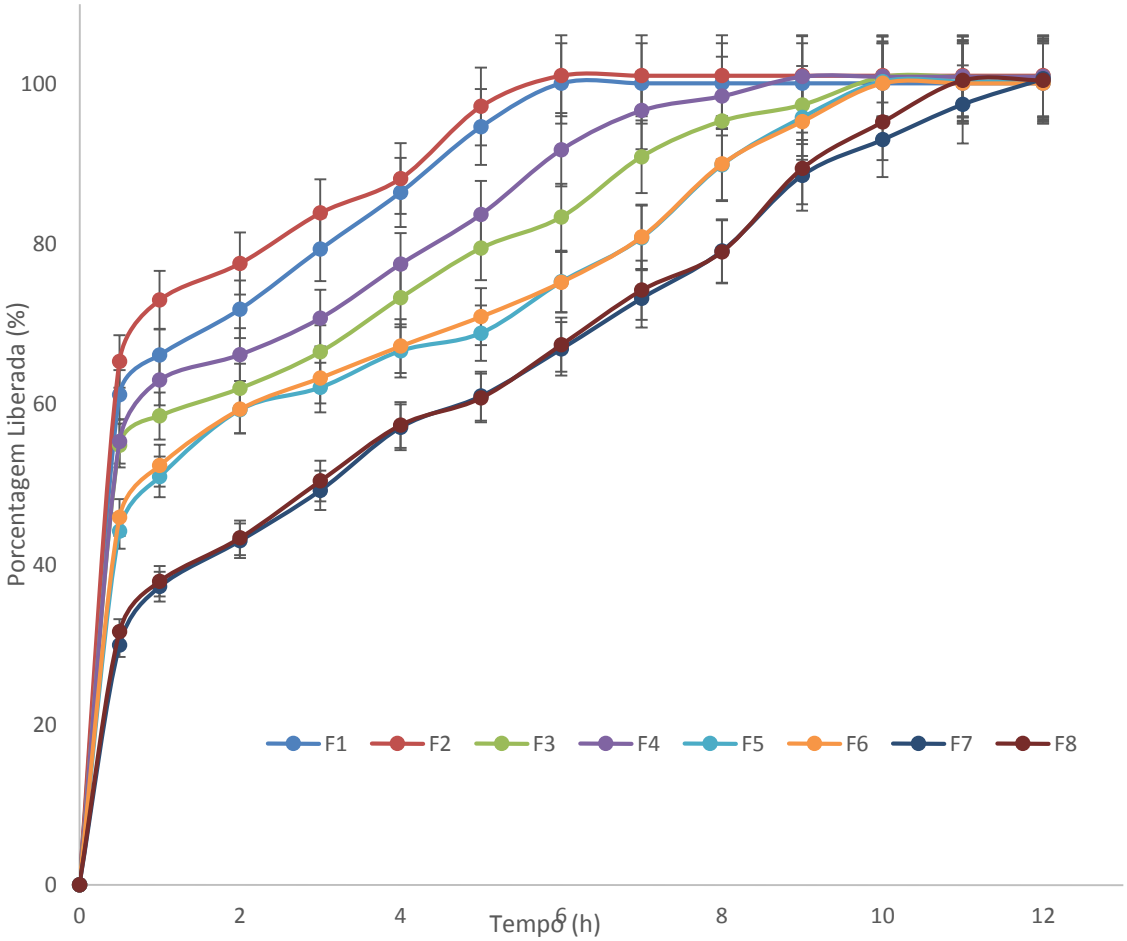
3.6 Ensaios de dissolução dos filmes bucais

Os perfis de dissolução de AT presente nos filmes (Figura 8) mostra que diferentes formulações apresentaram diferentes tempos de liberação do fármaco. A liberação completa do fármaco variou entre 6 e 12 horas dependendo da formulação analisada. Inicialmente, todos os filmes apresentaram um efeito *burst.* Este efeito pode ser explicado devido a uma parte do AT estar adsorvido superfície do filme, como pode ser observado na Figura 5, visto que durante o

processo de secagem o fármaco migra para as camadas periféricas da matriz (WHITEHEAD et al., 2000). Nota-se que, o efeito *burst* é maior nas formulações que contêm menor quantidade de polímero, devido ao fato de que o filme polimérico tem menos camadas, facilitanto a migração do AT para a superfície.

Formulações com maior quantidade de glicerol demonstraram uma maior porcentagem de liberação. Sendo uma molécula hidrofílica, o plastificante ajuda no relaxamento das cadeias de polímero durante o intumescimento inicial, o que origina uma estrutura com novos canais em toda a matriz, facilitando a difusão do fármaco (MUNDARGI et al 2007; PREZOTTI et al., 2014).

Figura 8 - Gráfico representando o perfil de dissolução dos filmes contendo triancinolona em meio tampão fosfato (pH 6,8).



Os filmes bucais mantiveram a sua estrutura ao longo de todo o teste de dissolução, o que sugere que o intumescimento e a difusão são os fatores que influenciam no processo de liberação de AT.

Para a determinação do modelo cinético da liberação do fármaco presente nos filmes (Tabela 3) foi utilizado o *software* DDSolver. O tratamento matemático das curvas de dissolução demonstrou que o modelo mais adequado para descrever a cinética de dissolução das diferentes formulações desenvolvidas foi o modelo Korsmeyer-Peppas

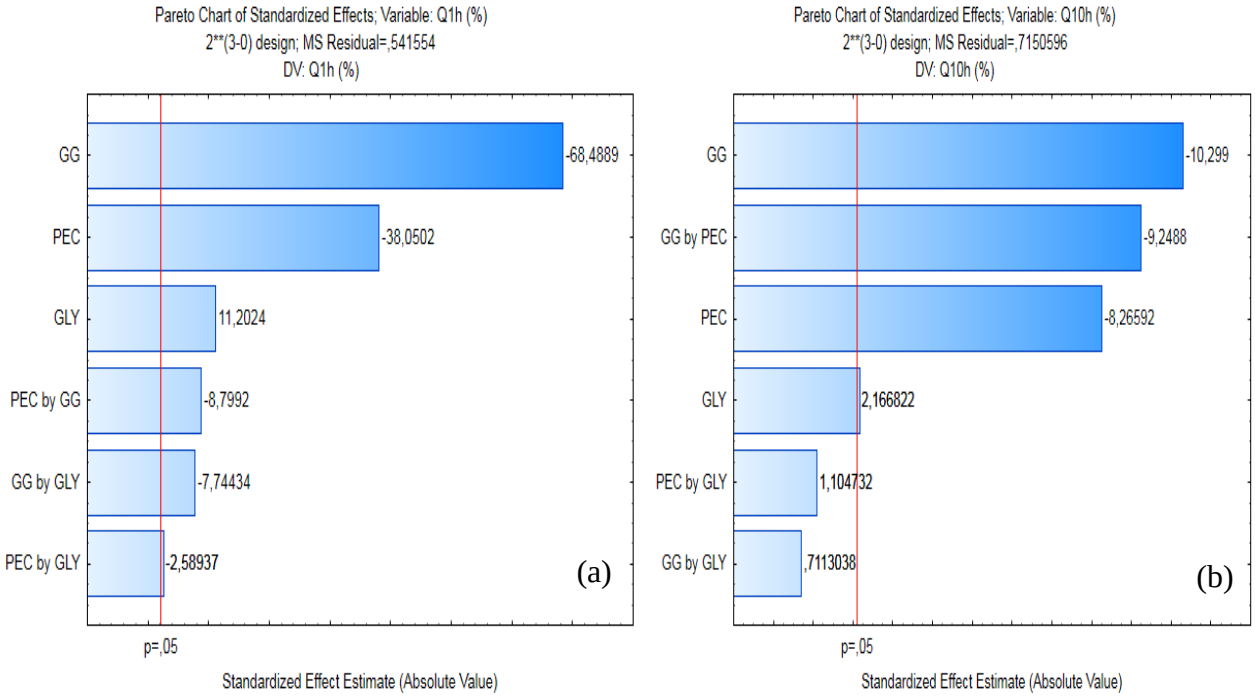
Tabela 3 - Modelo cinético de liberação das membranas poliméricas contendo acetonido de triancinolona (AT).

Filmes	**Higuchi**	**First Order**	**Hixson-Crowel**	**Korsmeyer-Peppas**	
	(r^2)	**(r^2)**	**(r^2)**	**(r^2)**	**(n)**
F1	0,7778	0,8309	0,7200	**0,9669**	**0,1963**
F2	0,7008	0,8482	0,7189	**0,9955**	**0,1778**
F3	0,7798	0,7411	0,6523	**0,9776**	**0,1975**
F4	0,7713	0,7949	0,6953	**0,9883**	**0,1974**
F5	0,8668	0,7462	0,6451	**0,9883**	**0,1974**
F6	0,8477	0,7248	0,6302	**0,9849**	**0,1979**
F7	0,9698	0,9044	0,8900	**0,9820**	**0,1963**
F8	0,9704	0,8902	0,8618	**0,9883**	**0,1778**

Este modelo é genericamente utilizado para analisar a liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possam estar envolvidos mais de um tipo de mecanismo de liberação, aparentemente independentes: um devido ao transporte do fármaco que obedece as leis de Fick (difusão) onde o expoente de liberação **n** *é* menor que 0,5, como ocorreu no caso dos filmes poliméricos desenvolvidos, e outro relacionado aos fenômenos de intumescimento/relaxamento do gel, que envolve a transição de um estado semirrígido a outro mais flexível, denominado transporte caso II onde **n** é superior a 1 (FERRARI et al., 2009).

A Figura 9 mostra a influência dos componentes dos filmes na primeira hora e no final da dissolução. Durante o início de liberação há uma certa influência do glicerol pois, os grupos hidrofílicos presentes nesta molécula interagem com os polímeros através de ligações de hidrogênio aumentando os espaços entre as cadeias. No entanto, sendo uma espécie altamente hidrofílica, dissolve-se no meio, diminuindo a sua interação com os outros componentes do filme, e facilitando ainda mais a entrada do meio na formulação (SILVA et al., 2008; TALJA et al., 2007).

Figura 9 - Gráfico de pareto representando a influência dos constituintes dos filmes bucais na taxa de liberação de AT em tempos pré determinados: (a) liberação em 1 hora, (b) liberação em 10 horas.



Inicialmente a GG demonstra uma influência maior do que a PEC. Isto ocorre porque os géis formados a partir da GG de baixo grau de acetilação, são do tipo físico, ou seja, os géis possuem estrutura em dupla hélice. Esta conformação é definida como uma rede tridimensional formada por ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, o que inicialmente dificulta um pouco o processo de intumescimento (PICONE e CUNHA 2011; MORRIS et al 2012; OSMAŁEK et al., 2014).

De forma geral, a quantidade de polímero presente no filme é o principal fator de controle da liberação do fármaco. Observa-se que as formulações, que apresentaram um maior tempo de liberação de AT, foram os filmes que continham a maior quantidade de polímeros.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, novos filmes bucais a base de GG e PEC foram obtidos com sucesso através de um método simples, sem a utilização de agentes reticulantes, ácidos ou solventes orgânicos.

Após a análise dos resultados, os melhores filmes foram F3, F4, F5 e F6, estas formulações possuem quantidades intermediárias de polímeros e boas características para atuar como sistema mucoadesivo de liberação prolongada de fármaco, servindo também como proteção mecânica. Os resultados mostraram que apenas a interação entre pectina e goma gelana foi suficiente para se obter filmes que atuem como dispositivos para a administração de fármacos na cavidade bucal.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRUZZO, A. et al. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, p. 581– 588, 2012.

AVACHAT, A. M.; GUJAR, K. N.; WAGH, K. V. Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesive buccal films of rizatriptan benzoate. **Carbohydrate Polymers**, v. 91 (2), p.537–542, 2013.

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

DIXIT, R. P.; PUTHLI, S. P. Oral strip technology: Overview and future potential. **Journal of Controlled Release**, v. 139, n. 2, p. 94–107, 2009.

FERRARI, P. C.et al. In vitro characterization of coevaporates containing chitosan for colonic drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 78 (3), p. 557-563, 2009

GELDER, J. et al. Reference database of Raman spectra of biological molecules. **Journal of Raman Spectroscopy**, v.38, p. 1133-1147, 2007

HEARNDEN, V.et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 16–28, 2012.

IKEUCHI-TAKAHASHI, Y.; SASATSU, M.; ONISHI, H. Evaluation of matrix type mucoadhesive tablets containing indomethacin for buccal application**. International Journal of Pharmaceutics**, v. *453*(2), p. 454–461, 2013

JUG,M. et al. Development of low methoxy amidated pectin-based mucoadhesive patches for buccal delivery of triclosan: Effect of cyclodextrin complexation. **Carbohydrate Polymers**, v. 90 (4), p. 1794–1803,2012

KAUR, A.; KAUR, G. Mucoadhesive buccal patches based on interpolymer complexes of chitosan-pectin for delivery of carvedilol. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. *20*(1), p. 21–27, 2012

LEE, M. W.; CHEN, H. J.; TSAO, S. W. Preparation, characterization and biological properties of Gellan gum films with 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide cross-linker **Carbohydrate Polymers**, v. 82(3), p. 920–926,2010.

LEE, M. et al. Photo cross-linkable gellan gum film as an anti-adhesion barrier. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p.1132– 1138, 2012

MA, J.; WANG, H.; HE, B.; CHEN, J. A preliminary in vitro study on the fabrication and tissue engineering applications of a novel chitosan bilayer material as a scaffold of humam neofetal dermal fibroblasts. **Biomaterials,** v. 22, p. 331-336, 2001.

MEHER, J. G.et al. Development and characterization of cellulose-polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol. **Carbohydrate Polymers**, v.96, p. 172– 180,2013

MIRO, A.et al. Triamcinolone solubilization by (2-hydroxypropyl)-β-cyclodextrin: A spectroscopic and computational approach. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p. 1288–1298, 2012.

MOHAMMADI-SAMANI, S.; BAHRI-NAJAFI, R.; YOUSEFI, G. Formulation and in vitro evaluation of prednisolone buccoadhesive tablets. **Il Farmaco**, v. 60, p. 339–344, 2005

MONFREGOLA, L.et al. Physical and water sorption properties of chemically modifiel pectin with na environmentally friendly process. **Biomacromolecules**, v. 12, p. 2311-2318. 2011

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

MOREIRA, R. B. et al. Preparation, characterization and evaluation of drug-delivery systems: Pectin and mefenamic acid films. **Thermochimica Acta,** v. 590, p. 100–106,2014

MORRIS, E.R.; NISHINARI, K.; RINAUDO, M. Gelation of Gellan – A review. **Food Hydrocolloids**, v.28, p.373-411, 2012.

MROZEK, M. F.; WEAVER, M. J. Detection and Identification of Aqueous Saccharides by Using Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. **Analytical Chemistry**, v.74, p. 4069-407, 2002.

MUNDARGI, R. C.et al. Development of polysaccharide-based colon targeted drug delivery systems for the treatment of amoebiasis. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.33(3), p. 255–264,2007

NICOLAZZO, J.A.; REED, B.L.; FINNIN, B.C. Enhancing the buccal mucosal uptake and retention of triamcinolone acetonide**. Journal of Controlled Release**, v. 105, p. 240-248, 2005.

OBAIDAT, R. M.et al. Preparation of mucoadhesive oral patches containing tetracycline hydrochloride and carvacrol for treatment of local mouth bacterial infections and candidiasis**. Scientia Pharmaceutica,** v. *79*(1), p.197–212, 2011

OSMAŁEK, T.; FROELICH, A.; TASAREK, S. Application of gellan gum in pharmacy and medicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 466, p. 328–340,2014

PADERNI, C.; COMPILATO, D.; GIANNOLA, L.I.; CAMPISI, G. Oral local drug delivery and new perspectives in oral drug formulation. **Oral medicine**, v. 114, p.25-34, 2012.

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

PEH, K. K.; WONG, C. F. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences,***v.* 2, p. 53–61, 1999.

PICONE, C.S.F.; CUNHA, R.L. Influence of pH on formation and properties of gellan gels. **Carbohydrate Polymers**, v.84, p.662-668, 2011.

PRAJAPATI, V.D.et al. An Insight into the emerging exopolysaccharide gellan gum as a novel polymer. **Carbohydrate Polymers**, v.93, p.670-678, 2013.

PREIS, M.; KNOP, K.; BREITKREUTZ, J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 461, p.22– 29,2014

PREIS, M.et al..Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. **Expert Opinion Drug Delivery**, v.10, p. 1303-1317, 2013.

PREZOTTI, F.G.; CURY, B.S.F.; EVANGELISTA, R.C. Mucoadhesive beads of gellan gum /pectin intended to controlled delivery of drugs. **Carbohydrate Polymers**, v.113, p.286-295, 2014.

RAGHAVAN, S.L et al. Crystallization of hydrocortisone acetate: influence of polymers. **International Journal of Pharmaceutics,** v. 212, p. 213–221, 2001.

RAI, V. K.et al. Development of cellulosic polymer based gel of novel ternary mixture of miconazole nitrate for buccal delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 103, p. 126–133,2014.

RIOBOO CRESPO M, BASCONES MARTÍNEZ A. Aftas de la mucosa oral. **Av. Odontoestomatol**, v. 27, p. 63-74, 2011.

SANKAR, V.et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases: challenges and opportunities. **Oral Diseases**, v. 17, p. 73-84, 2011.

SATHE, S. et al. Formulation and evaluation of thermo reversible in-situ nasal gel of terbutaline sulfate. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, p. 3680–3687, 2015.

SILVA, C. L.et al. Films based on chitosan polyelectrolyte complexes for skin drug delivery: Development and characterization. **Journal of Membrane Science**, v. 320, p. 268–279,2008

SMISTAD, G. et al. The potential of pectin as a stabilizer for liposomal drug delivery systems **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p.1337– 1344, 2012

SOARES, G.A.et al. Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with diclofenac. **Carbohydrate Polymers**, v.91, p. 135–142, 2013.

TALJA, R.et al. Effect of various polyols and polyol contents on physical and mechanical properties of potato starch-based films. **Carbohydrate Polymers**, v. *67*(3), p.288–295,2007

USP. United States Pharmacopeia. 37th ed. Washington. United States Pharmacopeia 2015

WHITEHEAD, L.; COLLETT, J. H.; FELL, J. T. Amoxycillin release from a floating dosage form based on alginates. **International Journal of Pharmaceutics**,v. *210* (1-2), p.45–49,2000.

XU, J.et al. Genipin-crosslinked catechol-chitosan mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery. **Biomaterials**, *v. 37, p. 395-404,2014.*

YANG, L.; PAULSON, A.T.; NICKERSON, M.T. Mechanical and physical properties of calcium-treated gellan films. **Food Research International**, v. 43, p. 1439-1443, 2010.

YEHIA, A.S.; EL-GAZAYERLY, O.N.; BASALIOUS, E.B. Fluconazole mucoadhesive buccal films: in vitro/in vivo performance. **Current Drug Delivery**, v. 6, p. 17-27, 2009.

Capítulo III

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS BUCAIS A BASE DE POLÍMEROS NATURAIS CONTENDO TRIANCINOLONA

Resumo

O objetivo do trabalho desenvolvido neste capitulo foi o desenvolvimento e caracterização de comprimidos mucoadesivos a base de polímeros naturais contendo triancinolona. Através de um delineamento experimental do tipo fatorial fracionado $3^{(3-1)}$ em que foram considerados 3 fatores (gelana de alto grau de acetilação (HA), gelana de baixo grau de acetilação (LA) e pectina) cada um em 3 níveis, foram produzidos, por compressão direta, formulações de comprimidos utilizando como matrizes pectina e goma gelana. Os comprimidos obtidos foram caracterizados quanto ao peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. As formulações que apresentaram valores compatíveis com a Farmacopeia Brasileira foram selecionadas para os ensaios de dissolução. Os comprimidos mostraram perfis de dissolução diferentes de acordo com a quantidade de polímeros presentes na formulação, no entanto, todos conseguiram reter o fármaco em sua estrutura por um período de tempo mais prolongado.

1.INTRODUÇÃO

Comprimidos bucais são formulações farmacêuticas que possuem desintegração lenta e, em contato com a saliva, formam géis adesivos, prolongando a permanência dos fármacos na cavidade oral (ANSEL et al., 2013). Especificamente os comprimidos para aplicação na mucosa oral, permitem ao usuário beber e conversar sem maior desconforto (PERIOLI et al., 2007). Além disso, podem ser aplicados em diferentes locais da cavidade oral, incluindo o palato, a mucosa da bochecha, lábios e gengiva (SALAMAT-MILLER et al., 2005). Para que os comprimidos bucais possam permanecer no local de ação, é necessário que possuam em sua formulação polímeros hidrofílicos que quando hidratados formem líquidos viscosos resultando em interações adesivas (KHAIRNAR, SAYYAD, 2010). No caso deste trabalho foram utilizados polímeros naturais (pectina e gelana) que já são descritos na literatura como mucoadesivos.

A pectina é um polímero abundantemente utilizado na indústria de alimentos como agente de gelificação e formador de filmes. Vários estudos têm evidenciado o potencial da pectina, por si só ou em conjunto com outros polímeros, como matéria prima para a fabricação de curativos, revestimento de superfícies de dispositivos biomédicos e produção de sistemas de liberação controlada de fármacos (WILLATS et al., 2006).

Embora a maior parte da investigação dedicada ao desenvolvimento de sistemas de liberação à base de pectina se encontre centrado na aplicação desta na formulação de sistemas de liberação específica no cólon, diversos estudos abordam o potencial deste polissacarídeo na preparação de formulações para a administração tópica em mucosas. Nestas formulações, as propriedades mucoadesivas das pectinas são exploradas no aumento da biodisponibilidade do composto ativo através do aumento do tempo de residência do fármaco no local onde este é absorvido (KATAV et al., 2008).

A goma gelana é um polissacarídeo produzido através da fermentação aeróbia da glicose pela bactéria *Sphingomonas elodea* que consiste de uma estrutura linear formada por ácido glucurônico, glucose e raminose e forma géis a baixas concentrações (0,05 a 0,4%). É um polímero relativamente novo para o uso na indústria farmacêutica, mas que devido as suas propriedades de gelificação, biocompatibilidade, mucoadesividade e ausência de toxicidade, vêm sendo utilizado como matriz de liberação prolongada para as vias de administração ocular, oral, nasal e sistemas de gelificação *in situ* (DHIREN, GIRISH, 2009). A goma gelana está disponível em duas formas: HA (alto grau de acetilação) e LA (baixo grau de acetilação).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi obter e caracterizar comprimidos bucais a base de polímeros naturais para a veiculação tópica de acetonido de triancinolona (AT) , um fármaco amplamente utilizado em enfermidades da mucosa oral.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O fármaco utilizado, acetonido de triancinolona, foi gentilmente cedido pela empresa Prati- Donaduzzi (PR, Brasil). Os polímeros naturais, gelana low acyl (LA) e high acyl (HA) (Kelcogel® CG-LA e Kelcogel® CG-HA) e pectina (Pectin GENU® USP-B), foram cedidoss pela empresa CPKelco (SP, Brasil). Os outros materiais utilizados forma celulose microcristalina Microcel® 102 (Blanver, Cotia, Brasil) e estearato de magnésio (Mallinckrodt ®, Phillipsburg, Estados Unidos).

2.1 Delineamento e preparo dos comprimidos

De acordo com um delineamento experimental do tipo fatorial fracionado $3^{(3-1)}$ em que foram considerados 3 fatores (gelana de alto grau de acetilação (HA), gelana de baixo grau de acetilação (LA) e pectina) cada um em 3 níveis (Tabela 1), foram produzidos, por compressão direta, formulações de comprimidos utilizando como matrizes os polímeros naturais com auxílio de máquina de comprimir excêntrica Fabbe Primar (São Paulo, Brasil). Todas as formulações contem estearato de magnésio 1% como lubrificante, e celulose microcristalina 102 como diluente.

Tabela 1- Planejamento fatorial da composição dos comprimidos mucoadesivos contendo gelana (HA), gelana (LA), pectina e AT em diferentes proporções.

Formulação	Pectina (%)	GG - HA (%)	GG - LA (%)	AT (%)
1	0	30	15	8
2	15	30	0	8
3	30	30	30	8
4	15	15	15	8
5	30	15	0	8
6	0	0	0	8
7	0	15	30	8

8	30	0	15	8
9	15	0	30	8

2.2 Estudo das propriedades de fluxo dos pós

2.2 .1 Determinação da densidade aparente (Da)

A determinação da densidade aparente foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Americana (USP, 2015), empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester. Após a pesagem da amostra, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. Procedeu-se, a leitura do volume ocupado pelo material no teste. A densidade aparente foi calculada a partir da relação entre a massa e o volume ocupado pelo pó.

2.2.2 Determinação da densidade compactada (D*c*)

O ensaio foi realizado conforme preconizado pela Farmacopéia Americana (USP, 2015). Após a pesagem da amostra, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. A seguir, a proveta foi submetida a uma série de 500, 750 ou 1250 quedas. De acordo com este método, a diferença entre as batidas não deve ser superior a 2%.

2.2.3 Índice de Carr (IC%)

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós através da comparação da densidade aparente (da) e da densidade compactada (dc) do pó sendo IC calculado por: IC= (dc- da/dc) × 100. Valores de IC < 10% indicam excelente fluxo; IC de 11 a 15% fluxo bom; IC de 16 a 20% fluxo fraco; IC de 21 a 31% fluxo pobre IC de 16 a 31% fluxo pobre (pós coesivos); IC > 32% fluxo muito pobre (USP, 2015).

2.2.4 Fator de Hausner (FH)

Também usado para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós, calculada por: FH = dc/da . Valores de FH entre 1,00 a 1,11 indicam excelente fluxo; FH entre 1,12 a 1,18 fluxo bom; RH entre 1,19 a 1,25 fluxo fraco; RH entre 1,26 a 1,45 fluxo pobre; FH entre

1,35 a 1,45 fluxo pobre (pós coesivos); FH > 1,50 fluxo muito pobre. Valores entre 1,25 e 1,5 podem ser melhorados pela adição de dióxido de silício coloidal, a 0,2% (USP, 2015).

2.3 Caracterização dos comprimidos

Os comprimidos bucais produzidos a partir das misturas foram caracterizados, analisando os seguintes aspectos de acordo com a FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010:

- peso médio;
- friabilidade;
- dureza;
- desintegração

Quadro 1. Ensaios de caracterização dos comprimidos de acordo com a Farmacopéia Brasileira.

Etapa	Ensaio	Equipamento	Quantidade
2.3.1	Peso Médio	Balança analítica BL 210S (Sartorius,GoettingenAlemanha)	20
2.3.2	Friabilidade	Friabilômetro FAB-2 (LoganInstruments, New Jersey, EUA)	20
2.3.3	Dureza	Durômetro automático Logan HDR-300 (Logan Instruments, New Jersey, Estados Unidos)	10
2.3.4	Desintegração	Desintegrador (Ethiktecnology,São Paulo,Brasil)	6

2.4 Teor

O teor de fármaco nos comprimidos foi determinado usando um método adaptado da USP (2015). Cada comprimido (n =5) foi triturado em gral de porcelana, dissolvido em etanol e transferido para balão volumétrico de 25 mL. A amostra foi submetida a ultra-som por 30 minutos, para garantir a solubilização completa do ativo. Em seguida, o volume do balão foi completado e uma alíquota retirada e filtrada com auxílio de filtros Minisart RC 25 (Sartorius, Goettingen, Alemanha) de 0,20 mm de tamanho de poro. A quantidade de fármaco na solução resultante foi determinada com espectrofotômetro UV DU-640 (Beckman Coulter, Califórnia, Estados Unidos), no comprimento de onda de 242 nm.

2.5 Ensaios de dissolução

O ensaio de dissolução dos comprimidos foi realizado através de um método descrito pela USP (2015). Os experimentos foram conduzidos no equipamento de dissolução Logan D-800 (Logan Instruments, New Jersey, Estados Unidos), utilizando aparato I (cesta) a 100 rpm, 37 ºC, com 900 mL de meio de dissolução tampão salino pH 6,8. Durante o ensaio foram retiradas alíquotas de 10 mL das soluções das amostras, com reposição. Em seguida, a concentração do fármaco nas amostras foram determinadas utilizando espectrofotômetro UV DU-640 (Beckman Coulter, Califórnia, Estados Unidos) no comprimento de onda de 242 nm. Os experimentos foram realizados em triplicata.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização dos Comprimidos

3.1.1 Determinação dos parâmetros de fluxo de pó

A Tabela 2 mostra os valores das propriedades de fluxo dos polímeros naturais em pó e suas misturas em diferentes proporções.

Tabela 2- Propriedades de fluxo das misturas de pós das diferentes formulações.

	Da	Dc	FH	IC (%)
Pectina	0,5732	0,754	1,315	31,57
GG -LA	0,3852	0,535	1,388	38,88
GG- HA	0,3412	0,533	1,526	56,26
F1	0,656	0,841	1,282	28,205
F2	0,5124	0,657	1,282	28,205
F3	0,448	0,722	1,612	61,29
F4	0,4114	0,623	1,515	51,51
F5	0,559	0,716	1,282	28,20
F6	0,452	0,565	1,25	25
F7	0,4154	0,630	1,515	51,51
F8	0,4176	0,5494	1,315	31,57
F9	0,4534	0,666	1,470	47,05

Os valores apresentados mostram que os pós e suas misturas utilizados para a produção dos comprimidos apresentam fluxo classificados como pobres e muito pobres. Esse tipo de comportamento é típico de pós coesivos, onde as partículas não fluem livremente, movendo-se em blocos ao invés de fluir (OLIVEIRA, et al., 2010). Um dos fatores que podem ter influenciado esse comportamento é de que os polímeros usados nas formulações possuem partículas finas, amorfas e de natureza adesiva. Mesmo com o uso de celulose microcristalina 102, que possui melhor compressibilidade e fluxo, os resultados não se mostraram satisfatórios.

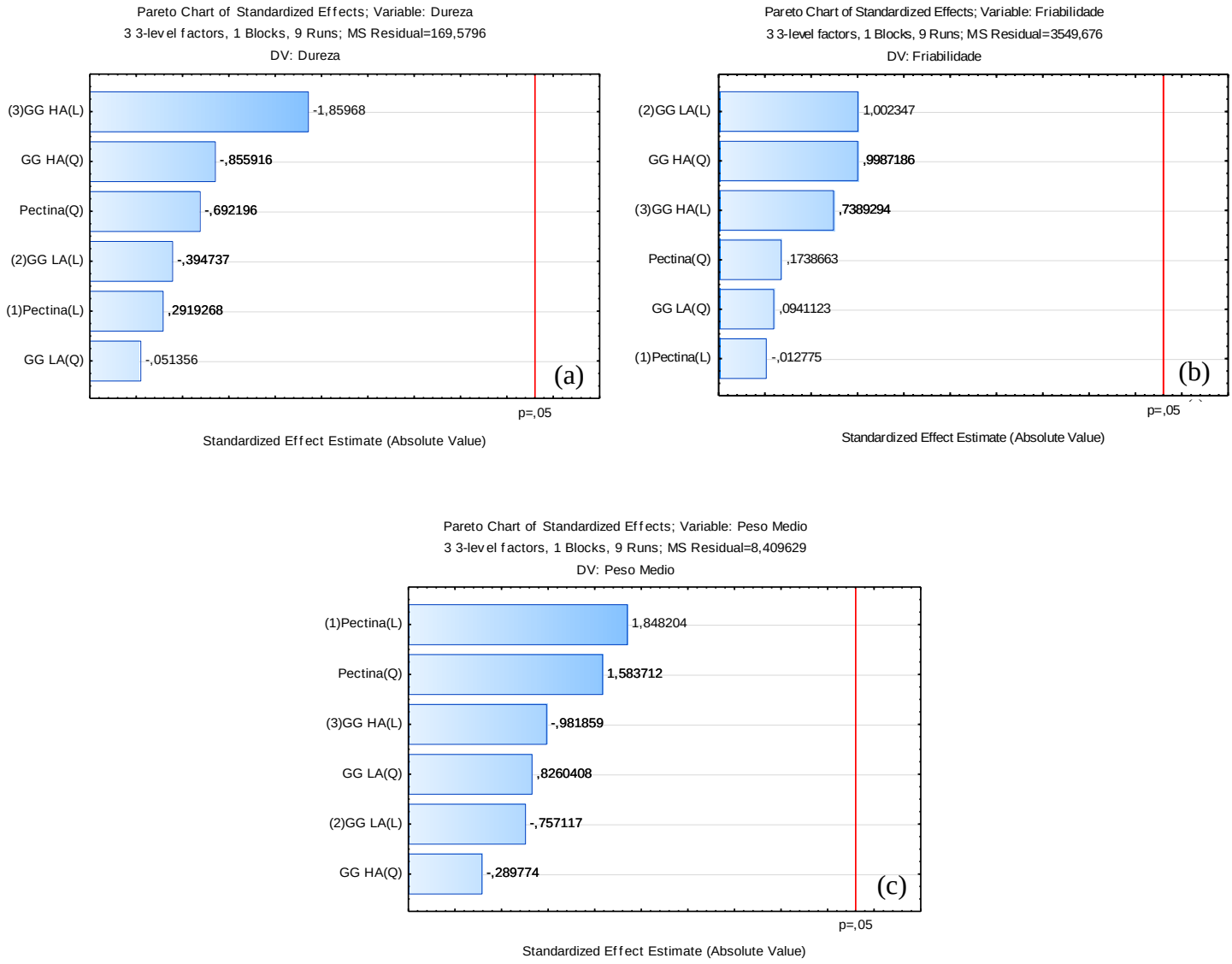
3.1.2 Propriedades físicas

A Tabela 3 mostra os resultados obtidos a partir da caracterização física dos comprimidos bucais de acordo com a FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010.

Tabela 3- Caracterização física dos comprimidos mucoadesivos constituídos por gelana (HA), gelana (LA), PEC e AT.

Formulação	Peso médio (mg)	Dureza (N)	Friabilidade (%)
F1	101,211 ± 3,68	32,14± 1,54	0,629
F2	106,007 ± 1,33	33,56 ± 1,23	0,575
F3	99,530 ± 6,84	**10,02 ± 0,713**	**Todos quebraram**
F4	104,460 ± 3,17	**6,75 ± 0,767**	**Todos quebraram**
F5	106,623 ± 1,580	39,89±0,813	0,394
F6	98,846 ±1,40	31,23±1,113	0,787
F7	100,296 ±1,50	**23,89 ± 0,759**	**11,23**
F8	105,7655±2,23	30,77 ± 0,6976	1,385285
F9	104,295±2,30	**14,42±1,435**	**8,361**

Figura 1 - Gráficos de Pareto representando a influência dos componentes das formulações nas propriedades físicas dos comprimidos, (a) dureza , (b) friabilidade e (c) peso médio



As formulações F1, F2, F5, F6 e F8 apresentaram todos os parâmetros dentro das especificações mínimas exigidas pela FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010. Já as demais formulações apresentaram valores referentes a dureza e friabilidade inferiores às exigidas. Mesmo as formulações que apresentaram valores satisfatórios, esses resultados foram bem próximos dos valores mínimos aceitáveis.

Os gráficos de Pareto (Figura 1), mostram que os polímeros e suas diferentes quantidades nas formulações não apresentam efeitos significativos nas propriedades físicas dos comprimidos. Polissacarídeos naturais como pectina, goma gelana e quitosana, usados como excipientes na fabricação de comprimidos exibem uma resistência à compactação devido a uma elevada recuperação elástica durante a compressão e posterior ejeção. Este efeito é similar ao comportamento de uma mola de aço quando submetida à tração. Além disso, a baixa densidade

aparente, o fluxo pobre, e compressibilidade insuficiente, resultaram em comprimidos com baixa resistência mecânica (AHRABI, et al., 2000; BADWAN et al., 2015).

Os resultados de friabilidade e dureza para algumas formulações mostram a influência negativa do fluxo dos pós nessas propriedades bem como a falta de aderência entre os materiais envolvidos na formulação, haja vista que as formulações F3 e F4, não resistiram ao ensaio de friabilidade.

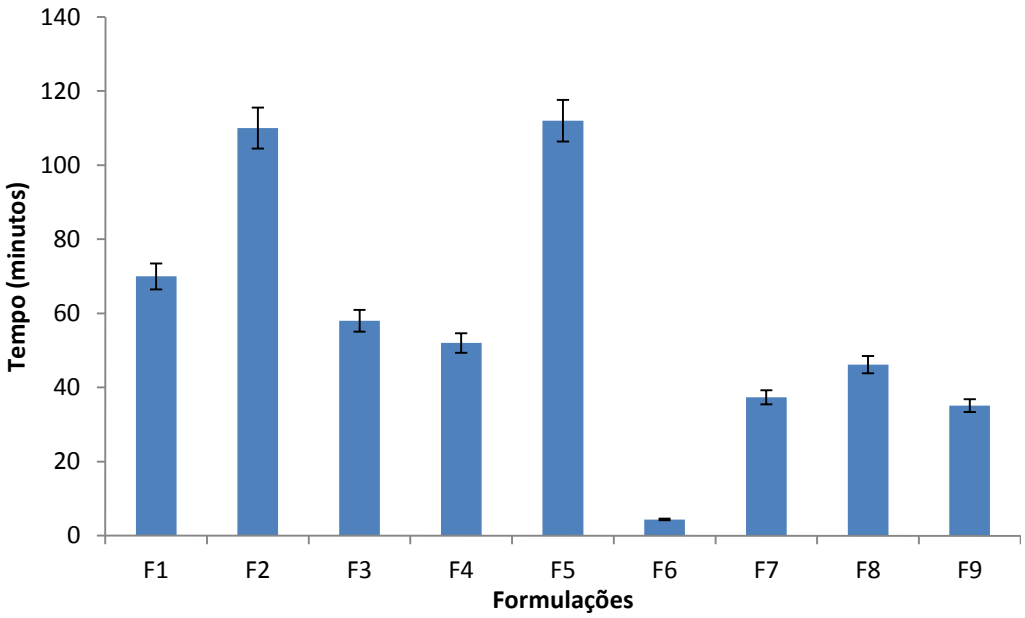
3.1.3 Desintegração

Um comprimido bucal, como já citado, não deve apresentar dureza elevada, no entanto, deve possuir certa resistência aos mecanismos fisiológicos da cavidade oral, como o efeito removedor da saliva e o estresse mecânico (SALAMAT-MILLER et al., 2005)

EMEJE et al. (2010) mostraram que o uso de goma gelana em concentrações adequadas aumenta o tempo de desintegração de matrizes poliméricas. Segundo SRIAMORNSAK et al. (2007), após uma hidratação inicial da superfície de matrizes constituídas por polímeros hidrofílicos, forma-se uma camada gelatinosa de polímero (estado maleável) em volta do núcleo seco dos comprimidos aumentando desta forma o tempo de desintegração.

No entanto, quando a penetração do meio na matriz gelificada ultrapassa um certo valor, as cadeias poliméricas começam a se separar. E como consequência do aumento da distância entre as cadeias poliméricas, ocorre a desintegração total do sistema (LOPES, COSTA, LOBO, 2005). A Figura 2, mostra o gráfico que representa os tempos de desintegração das diferentes formulações.

Figura 2 - Tempo necessário para a completa desintegração dos comprimidos bucais a base de polímeros naturais.

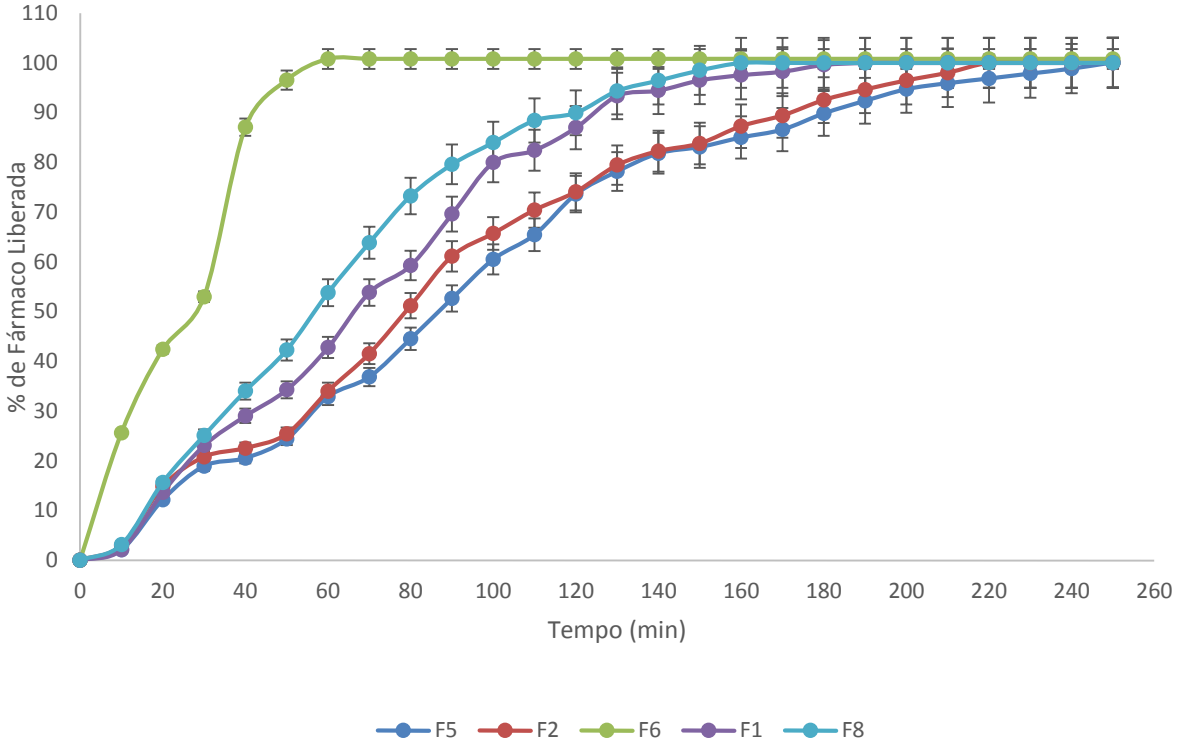


Pode-se observar que os comprimidos apresentaram valores superiores a 30 minutos para sua completa desintegração. Isso se deve ao fato de conterem em sua formulação polissacarídeos hidrofílicos que, em contato com o meio aquoso, formam o de uma camada de gel na superfície. Desta forma, todos os comprimidos tiveram tempos de desintegração superiores quando comparados com a formulação que só continha celulose microcristalina (F6).

3.1.4 Teor e Perfil de dissolução dos comprimidos

As formulações que apresentaram resultados com valores superiores aos minimos de dureza, friabilidade e desintegração exigidos pela Farmacopeia Brasileira foram avaliadas quanto ao teor e a dissolução *in vitro.* As demais formulações não foram avaliadas quanto a dissolução por se apresentarem extremamente frágeis e de difícil manuseio. Todas as amostras apresentaram valores variando entre 97,32 % ± 2,11 e 101,39 % ± 2,44 em relação ao teor de fármaco contido nas formulações.

Figura 3 – Perfil de dissolução dos comprimidos bucais a base de polímeros naturais contendo acetonido de triancinolona



A Figura 3 mostra a diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos. A formulação F6 liberou todo o princípio ativo em menos de uma hora, já que essa formulação rapidamente se desintegrou, pois era constituída apenas de celulose microcristalina. As demais formulações, conseguiram reter o fármaco em sua estrutura por um período de tempo mais prolongado.

Os polímeros utilizados na composição dos comprimidos possuem uma boa capacidade de intumescimento. Em contato com a água, esses materiais intumescem e formam uma camada hidratada. Esta, então, controla a passagem do meio para seu interior e a consequente difusão do fármaco para o meio de dissolução, controlando a velocidade de liberação. A camada de matriz hidratada mais externa sofre erosão conforme se torna mais diluída, sendo que a velocidade desta etapa depende da natureza do polímero. (COLLETT e MORETON, 2005). Tanto a entrada de água no sistema quanto a velocidade de liberação do fármaco são controlados pela barreira gel na superfície do comprimido.

As formulações F1 e F8 apresentaram um perfil de liberação prolongado, no entanto com tempos um pouco menores do que as formulações F2 e F5. Além de possuírem dureza inferior, as formulações F1 e F8 possuíam em sua constituição a goma gelana de baixo grau de acetilação. Esse tipo de goma é capaz de se solubilizar tanto em água quente quanto em agua

fria. Assim, durante o ensaio de dissolução, houve a solubilização desse polímero no meio, aumentando desta forma a penetração de agua na matriz, acelerando o processo de intumescimento e consequente liberação do fármaco (KELCOGEL, 2007)

As formulações F2 e F5 apresentaram tempo de liberação um pouco superior às outras matrizes. Esses comprimidos tinham em sua constituição a pectina de alto teor de metoxilação e a goma gelana de alto grau de acetilação. Apesar da pectina ser um polímero extremamente hidrofílico, no caso das pectinas de alto grau de metoxilação (acima de 50%), devido à grande quantidade de grupos ésteres presentes na molécula o intumescimento de matrizes que contenham esse polissacarídeo é menor em meios neutros, como água, tampão fosfato do que em meios ácidos (SRIAMORNSAK et al., 2007). Desta forma com o percentual de intumescimento menor e mais lento, ocorre uma liberação mais demorada do fármaco presente na matriz.

A goma gelana (HA), possui a característica de se solubilizar somente em água quente, (acima de 70 ˚C), desta forma ela se manteve presente na matriz durante todo o ensaio de dissolução (KELCOGEL, 2007). Juntamente com a pectina a goma gelana possui a característica de formar géis de maneira um pouco mais lenta na presença de íons mono e divalentes. Como o meio de dissolução apresentava na sua constituição ions provenientes da utilização de sais, esse processo de gelificação pode ter ocorrido, o que foi um fator que modulou a liberação do fármaco. De fato, pode-se observar que durante os primeiros minutos do ensaio todas as formulações apresentaram porcentagem de liberação semelhantes, logo após as formulações F2 e F5 passaram a liberar menores quantidades do fármaco (MATRICARDI et al., 2009; PICONE e CUNHA, 2011).

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, comprimidos bucais a base de GG e PEC foram obtidos através do método de compressão direta. No entanto, apenas 4 formulações (F1, F2, F5 e F8) apresentaram características físicas apropriadas. A utilização de GG e PEC nas formulações produziram pós com características pobres de fluxo e compressibilidade, o que ocasionou a produção de comprimidos com baixa dureza e elevada friabilidade. No entanto devido a características hidrofílicas dos polímeros e a propriedade de formar géis, foi possível produzir comprimidos com tempos de desintegração adequados e que foram capazes de liberar o fármaco gradativamente no meio de dissolução.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHRABIA, S.et al. Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug ropivacaine**. European Journal of Pharmaceutical Sciences** ,v.10,p.43–52,2000.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., A. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9. ed. São Paulo: Artmed, p. 231-232, 2013.

BADWAN,A.A.et al. Chitin and Chitosan as Direct Compression Excipients. Pharmaceutical Applications**. Marine Drugs**,v.13,p.1519 -1547,2015.

COLLETT, J; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed, cap. 20, p.307-308, Porto Alegre: Artmed, 2005.

DHIREN, P.S.; GIRISH.K.J. Modification and Characterization of Gellan Gum. **Pharmaceutical Technology**. v. 33, p.48-58, 2009.

EMEJE, M.O.; P.I. FRANKLIN-UDE.P. I; FOEFULE, S.I Evaluation of the fluid uptake kinetics and drug release from gellan gum tablets containing metronidazole. **International Journal of Biological Macromolecules** 47 ,158–163,2010.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010, parte I.

KATAV, T.et al. Modified pectin-based carrier for gene delivery: Cellular barriers in gene delivery course. **J. Control. Release**. v. 130, p 183-191, 2008.

KELCOGEL.Gellan gum. **Gellan Gum Book**, 5th edição. CP Kelco U.S.,2007.

KHAIRNAR G.A.; SAYYAD F. J. Development of buccal drug delivery system based on mucoadhesive polymers**. International Journal of PharmTech Research**, v.2, (1), p. 719-735,2010.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 41(2), p.143-154, 2005.

MATRICARDI, P.et al. Preparation and Characterization of Novel Gellan Gum Hydrogels Suitable for Modified Drug Release**. Molecules** ,v.14, p.3376-3391,2009.

OLIVEIRA, E. E.et al. Xylan from corn cobs, a promising polymer for drug delivery: Production and characterization. **Bioresource Technology**, v.101, p.5402–5406,2010.

PERIOLI L.et al. Mucoadhesive bilayered tablets for buccal sustained release of flurbiprofen, **AAPS Pharm SciTech.** v. 8, p. 20-27, 2007.

PICONE, C.S.F.; CUNHA, R.L. Influence of pH on formation and properties of gellan gels. **Carbohydrate Polymers**, v.84, p.662-668, 2011.

SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M.; JOHNSTON, T. P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 57, p. 1666 - 1691, 2005.

SANKAR, V. et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases: challenges and opportunities. **Oral Diseases.** v. 17, p. 73-84, 2011.

SRIAMORNSAK. P. et al. Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,v.** 67 ,p. 211–219,2007.

USP. United States Pharmacopeia. 37th ed. Washington. United States Pharmacopeia. 2015.

WILLATS, W. G. T.; KNOX, P.; MIKKELSEN, J. D. Pectin: new insights into an old polymer are starting to gel. **Trends in Food Science & Technology**,v. 17, p. 97-104, 2006.

ANEXOS

I – FICHA DO ALUNO

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9139- 8681436/1 - Felipe Pereira Fernandes

2017-6-19

Email:	felipefernandes@usp.br
Data de Nascimento:	03/02/1985
Cédula de Identidade:	RG - 2000002058686 - CE
Local de Nascimento:	Estado do Ceará
Nacionalidade:	Brasileira
Graduação:	Farmacêutico - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem - Ceará - Brasil - 2007
Mestrado:	Mestre em Química (1) - Centro de Ciências - Universidade Federal do Ceará Ceará - Brasil - 2010

Curso:	Doutorado
Programa:	Fármaco e Medicamentos
Área:	Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula:	05/07/2013
Início da Contagem de Prazo:	05/07/2013
Data Limite para o Depósito:	05/07/2017
Orientador Acadêmico:	Prof(a). Dr(a). Elizabeth Igne Ferreira - 05/07/2013 até 20/08/2013. Email: hajudan@usp.br
Orientador:	Prof(a). Dr(a). Humberto Gomes Ferraz - 21/08/2013 até o presente. Email: sferraz@usp.br
Proficiência em Línguas:	Inglês, Aprovado em 05/07/2013
Data de Aprovação no Exame de Qualificação:	Aprovado em 20/08/2015
Data do Depósito do Trabalho:	
Título do Trabalho:	
Data Máxima para Aprovação da Banca:	
Data de Aprovação da Banca:	
Data Máxima para Defesa:	
Data da Defesa:	
Resultado da Defesa:	
Histórico de Ocorrências:	Primeira Matrícula em 05/07/2013

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 31/01/2017

Impresso em: 19/06/2017 18:08:01

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

2017-6-19

9139 - 8681436/1 - Felipe Pereira Fernandes

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF57517/2	Introdução aos Métodos Termoanalíticos	27/08/2013	04/11/2013	150	10	100	A	N	Concluída
FBF57942/4	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos II	11/09/2013	19/11/2013	30	2	100	A	N	Concluída
FBF58141/1	Tópicos Avançados em Fármaco e Medicamentos (Nanofibras: Materiais Poliméricos e suas Tecnologias Inovadoras de Aplicação em Sistemas de Liberação Modificada, na Medicina Regenerativa e na Engenharia de Tecidos)	17/02/2014	23/02/2014	30	2	100	A	N	Concluída
EDM5102-4/1	Preparação Pedagógica PAE (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	10/03/2014	20/04/2014	60	0	-	-	N	Pré matrícula indeferida
EDM5791-6/1	Metodologia do Ensino Superior (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	11/03/2014	03/06/2014	120	0	-	-	N	Prématrícu indeferida
FBA57283/9	Aprimoramento Didático	25/03/2014	21/04/2014	60	4	87	A	N	Concluída
FBF58001/3	Patentes em Fármaco e Medicamentos	26/08/2014	27/10/2014	45	3	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	0	20	21
Estágios:			
Total:	0	20	21

Créditos Atribuídos à Tese: 167

Observações:

1) Curso com validade nacional, de acordo com o disposto na Portaria MEC nº 1.077, de 31.08.2012..

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 31/01/2017

Impresso em: 19/06/2017 18:08:02

II – CURRICULO LATTES

Felipe Pereira Fernandes

Endereço para acessar este CV: http://lattes.cnpq.br/9133456634739852
Última atualização do currículo em 26/07/2016

Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (2007) e mestrado em Química pela Universidade Federal do Ceará (2010), atualmente é doutorando em Fármaco e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP). Desenvolveu parte do doutorado na Heinrich Heine Universitat (dusseldorf). Tem experiência na área de Química, com ênfase em Polímeros, caracterização físico -química e dissolução de formas farmacêuticas. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Felipe Pereira Fernandes
Nome em citações bibliográficas	FERNANDES, F. P.;Fernandes FP

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2013

Doutorado em andamento em Fármaco e Medicamentos.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
com período sanduíche em Heinrich Heine Universität Düsseldorf (Orientador: Prof Dr Jorg Breitkreutz).
Título: Desenvolvimento de formas farmacêuticas de uso tópico para liberação de fármacos na cavidade bucal,
Orientador: Humberto Gomes Ferraz.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
Palavras-chave: buccal delivery; natural polymers; films.
Grande área: Ciências da Saúde
Grande Área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química Orgânica / Especialidade: Polímeros e Colóides.

2008 - 2010 Mestrado em Química.
Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.
Título: Preparação e Caracterização de Membranas a Base de Quitosana para Regeneração da Pele,Ano de Obtenção: 2010.
Orientador: Nágila Maria Pontes Silva Ricardo.
Bolsista do(a): Fundação Cearense de Apoio a Pesquisa, FUNCAP, Brasil.

2003 - 2007 Graduação em Farmácia.
Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

Formação Complementar

2016 - 2016 Produção de Medicamentos e Cosméticos. (Carga horária: 296h).

Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

2015 - 2015 Transition metal catalysis as entry to diversity. (Carga horária: 1h).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2015 - 2015 O sussesso da redução de tamanho de partícula na i. (Carga horária: 3h).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2014 - 2014 Nanofibras: Materiais poliméricos e suas tecno. (Carga horária: 10h).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2014 - 2014 Challenges and Opportunities in Pharmaceutical Dev. (Carga horária: 8h).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil. 2013 - 2013 Quality by desing. (Carga horária: 8h).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2012 - 2012 Determinação da solubilidade na industria farmaceu. (Carga horária: 4h). Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2008 - 2008 Curso de Cromatografia Líquida e Gasosa. (Carga horária: 20h). Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

2005 - 2005 Curso de Atenção Farmacêutica. (Carga horária: 6h). Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

2003 - 2003 WEb Desingner.
S.O.S Computadores, S.O.S, Brasil.

2002 - 2002 Técnicas de Aprendizagem Acelerada. (Carga horária: 10h). Marina Park Hotel, MPH, Brasil.

2001 - 2001 Curso de Reações Organicas. (Carga horária: 50h). Colégio 7 de Setembro, C7s, Brasil.

Atuação Profissional

Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica, DEINFAR, Brasil.

Vínculo institucional

2012 - 2013 Vínculo: Bolsista, Enquadramento Funcional: Pesquisador, Carga horária: 40, Regime: Dedicação exclusiva.

Universidade Anhaguera, UAN, Brasil.

Vínculo institucional

2014 - 2015 Vínculo: , Enquadramento Funcional: Professor, Carga horária: 15

Atividades

10/2014 - 07/2015 Ensino, Farmácia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas
Farmacotécnica I
Química Analitica Qualitativa
Química Geral
Fisico Quimica para Farmacia
Controle de qualidade

Instituto Superior de Teologia Aplicada, INTA, Brasil.

Vínculo institucional

2009 - 2011 Vínculo: Horista, Enquadramento Funcional: Professor, Carga horária: 16

Atividades

02/2010 - 07/2011 Ensino, Farmácia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas
Química Geral e Inorgânica
Quimica Orgânica II

09/2009 - 07/2011 Ensino, Farmácia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas
Quimica Geral e Inorgânica
Quimica Orgânica II

Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil.

Vínculo institucional

2006 - 2007 Vínculo: Livre, Enquadramento Funcional: Bolsista, Carga horária: 16, Regime: Dedicação exclusiva.

Vínculo institucional

2006 - 2006 Vínculo: Livre, Enquadramento Funcional: Bolsa de Monitoria, Carga horária: 12, Regime: Dedicação exclusiva.

Colegio Antares, CA, Brasil.

Vínculo institucional

2007 - 2007 Vínculo: Professor, Enquadramento Funcional: Professor

Projetos de pesquisa

2012 - Atual Membranas Aplicadas na Regeneração de Pele Utilizando Quitosana e o Fármaco Gentamicina

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

Integrantes: Felipe Pereira Fernandes - Integrante / Nágila Maria Pontes Silva Ricardo Integrante / Draulio Sales da Silva - Coordenador / Judith P. A. Feitosa - Integrante / Francisco Helder Almeida Rodrigues - Integrante.

2011 - 2012 Preparação e caracterização de membranas à base de quitosana para fins farmacêuticos.

Descrição: Preparação e caracterização de membranas à base de quitosana para fins farmacêuticos. ..

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (3) .

Integrantes: Felipe Pereira Fernandes - Integrante / Nágila Maria Pontes Silva Ricardo Integrante / Draulio Sales da Silva - Coordenador / Judith P. A. Feitosa - Integrante / Francisco Helder Almeida Rodrigues - Integrante.

2007 - 2010 Blendas com polímeros naturais

Descrição: Estudar a compatibilidade de blendas envolvendo polímeros naturais (quitosana, amido, entre outros), caracterizá-las e testar suas propriedades e a

capacidade de aplicação na area de alimentos e farmacêutica..

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Integrantes: Felipe Pereira Fernandes - Integrante / Nágila Maria Pontes Silva Ricardo Coordenador.

Financiador(es): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Auxílio financeiro.

2007 - 2010 Emulsificantes derivados da glicerina do biodiesel: aplicação em emulsões asfálticas

Descrição: O objetivo principal desse projeto é o uso alternativo da glicerina (ou glicerol) oriunda do biodiesel, como matéria-prima para obtenção de produtos de alto valor agregado. Através do desenvolvimento de novos procedimentos químicos, serão sintetizados glicerídeos e polímeros biodegradáveis derivados do glicerol. Diversos ácidos graxos (ex. ácido oléico, ácido esteárico)

serão esterificados com o glicerol na presença de catalisador enzimático através do processo da miniemulsão, para obtenção dos glicerídeos. Por se tratar de um processo coloidal, constituído por fases heterogêneas (ex. aquosa / orgânica) contendo o glicerol e ácido graxo, a miniemulsão oferece enorme vantagem em relação aos métodos tradicionais. A esterificação ocorre na superfície das nanogotas estavelmente dispersas, permitindo assim a reação de componentes insolúveis. A técnica da miniemulsão permite também um controle termodinâmico de reação, o que constitui, portanto uma vantagem. A utilização de lipase como catalisador de esterificação se apresenta como uma opção particularmente atrativa, devido às brandas condições de reação e a facilidade de uso. Os glicerídeos obtidos podem ser utilizados como agentes emulsificantes em emulsões asfálticas, aditivos na indústria de alimentos, medicamentos, etc. Os monômeros funcionais obtidos podem ser copolimerizados com outros monômeros funcionais, para obtenção de novos materiais que podem substituir derivados de petróleo, abrindo assim a possibilidade de novas pesquisas na área de materiais. Os glicerídeos derivados de ácidos graxos insaturados (ex. ácido oléico) serão posteriormente polimerizados também em miniemulsão. Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Integrantes: Felipe Pereira Fernandes - Integrante / Nágila Maria Pontes Silva Ricardo Coordenador.

Financiador(es): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Auxílio financeiro.

Revisor de periódico

2015 - Atual	Periódico: Carbohydrate Polymers

Áreas de atuação

1.	Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química Orgânica/Especialidade: Polímeros e Colóides.
2.	Grande área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia / Subárea: Farmacotécnica e tecnologia farmacêutica.
3.	Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química.

Idiomas

Espanhol	Compreende Pouco, Fala Pouco, Lê Razoavelmente, Escreve Pouco.
Inglês	Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.
Português	
Alemão	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Compreende Pouco, Fala Pouco, Lê Pouco, Escreve Pouco.

Prêmios e títulos

2014 Menção Honrosa - XIX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, Universidade de São Paulo.

2007 Premio BITEC 2006, IEL-SEBRAE-CNPQ.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica

1. MEDEIROS, M. S. G. ; GARRUTI, D. S. ; BATISTA, L. A. A. ; FONSECA, S. G. C. ; Fernandes FP ; COELHO, H. L. L. . Taste acceptance of Captopril and Furosemide Extemporaneous Oral Pediatric Formulations among Hospitalized Children. J Pharma Care Health Sys, v. 3, p. 1-6, 2016.

2. SILVA, D. S. ; CANAFISTULA, F. ; FERNANDES, F. P. . Preparation and Characterization of Membranes Based on Chitosan for Topical Drug Delivery. Indo American Journal of Pharmaceutical Research, v. 06, p. 4436-4443, 2016.

Textos em jornais de notícias/revistas

1. Parente,M.M.V ; Leitinho,J.L ; FERNANDES, F. P. . Biodiese, vida a novos Produtos. FUNCAP- Revista de Ciência e Tecnologia, Fortaleza - Ce, p. 06 - 07, 01 dez. 2006.

Trabalhos completos publicados em anais de congressos

1. Fortes, A. C ; DUQUE, M. D. ; ISSA, M. G. ; FERNANDES, F. P. ; FERRAZ, H. G. . Design and Evaluation of Oral Drug Delivery System Based on Polyurethane Resin from Castor Oil. In: https://www.aaps.org, 2015, Orlando. AAPS Annual Meeting and Exposition, 2015.

2. SILVA, D. S. ; FERNANDES, F. P. ; RODRIGUES, F. H. A. . PREPARACAO E CARACTERIZACAO DE FILMES A BASE DE QUITOSANA APLICADOS NA ENGENHARIA DE TECIDOS.. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA E CIENCIAS DOS MATERIAIS, 2012, Joinville. PREPARACAO E CARACTERIZACAO DE FILMES A BASE DE QUITOSANA APLICADOS NA ENGENHARIA DE TECIDOS, 2012.
3. Jean de S. Cândido ; FERNANDES, F. P. ; Carlos W. de Q. Brito ; João B. A. da S. Junior ; Judith P. A. Feitosa ; RICARDO, N. M. P. S. ; Silva,D.S ; Francisco Helder Almeida Rodrigues . "Efeito da Força Iônica e do ph na Cinética de Intumescimento de Hidrogéis Compósitos de Copolímero Acrilamida-Acrilato e Cinza de Casca de Arroz". In: 10º Congresso Brasileiro de Polímeros, 2009, Foz do Iguaçu. 10º Congresso Brasileiro de Polímeros, 2009.

4. FERNANDES, F. P.; Ana Caroline de Oliveira Costa ; Fonseca , S.G.C ; Francisco Helder Almeida Rodrigues ; Silva,D.S ; Judith P. A. Feitosa ; RICARDO, N. M. P. S. . "Sistemas de Liberação Tópica: Síntese, Caracterização e Estudos Antimicrobianos". In: 10º CBPol - 10º Congresso Brasileiro de Polímeros, 2009, Foz do Iguaçu. 10º CBPol - 10º Congresso Brasileiro de Polímeros, 2009.

Resumos publicados em anais de congressos

1. FERNANDES, F. P.; Fortes, A. C ; FERRAZ, H. G. . PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES BUCAIS A BASE DE PECTINA E GOMA GELANA CONTENDO ACETONIDO DE TRIANCINOLONA PARA O TRATAMENTO DE AFTAS.',. In: I Encontro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará (, 2015, Fortaleza. I Encontro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, 2015.

2. Fortes, A. C ; DUQUE, M. D. ; ISSA, M. G. ; FERNANDES, F. P. ; FERRAZ, H. G. . Thermal Characterization of Castor Oil Polyuretanes Resins Containing Domperidone Obteined by two differents ttechniques. In: XX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2015, São Paulo. XX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2015.

3. FERNANDES, F. P.; Fortes, A. C ; FERRAZ, H. G. . DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF BUCCAL FILMS BASED ON PECTIN AND GELLAN GUM CONTAINING TRIAMCINOLONE ACETONIDE. In: XX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2015, São Paulo. XX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2015.

4. COMPRI, J. C. Z. ; BARBOSA, E. J. ; FERNANDES, F. P. ; FERRAZ, H. G. ; FELLI, V. M. A. ; LOEBENBERG, R. ; CHACRA, N. A.
   B. . PHYSICAL CHEMICAL CARACTERIZATON OF OROTIC ACID: THE FIRST CHALLENGE TO ENABLE ITS USE AS AN ACTIVEPHARMACEUTICAL INGREDIENT. In: XX Semana Farmacêutica de Ciencia e Tecnologia, 2015, São Paulo. XX Semana Farmacêutica de Ciencia e Tecnologia, 2015.

5. COMPRI, J. C. Z. ; FELLI, V. M. A. ; BARBOSA, E. J. ; FERNANDES, F. P. ; FERRAZ, H. G. ; LOEBENBERG, R. ; CHACRA, N. A.. PHYSICAL CHEMICAL CHARACTERIZATON OF OROTIC ACID: THE FIRST CHALLENGE TO ENABLE ITS USE AS AN ACTIVEPHARMACEUTICAL INGREDIENT. In: CIFARP, 2015, Ribeirão Preto. 10th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2015.

6. Fortes, A. C ; DUQUE, M. D. ; FERNANDES, F. P. ; FERRAZ, H. G. . Design and evaluation of domperidone controlled release tablets employing natural polymers and polyUrethane from castor oil. In: XIX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2014, São Paulo. XIX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2014.
7. FERNANDES, F. P.; Fortes, A. C ; DUQUE, M. D. ; FERRAZ, H. G. . Evaluation of Dissolution and Swelling of Mucoadhesive Films Based on Pectin and Gellan Containing Triamcinolone. In: XIX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2014, São Paulo. XIX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2014.

8. SILVA, D. S. ; RODRIGUES, F. H. A. ; RICARDO, N. M. P. S. ; FERNANDES, F. P. . MEMBRANAS A BASE DE QUITOSANA APLICADAS NA REGENERAÇÃO DE PELE. In: 11 CONGRESSO BRASILEIRO DE POLIMEROS, 2011, Campos do Jordão. MEMBRANAS A BASE DE QUITOSANA APLICADAS NA REGENERAÇÃO DE PELE, 2011.

9. Silva,D.S ; FERNANDES, F. P. ; Francisco Helder Almeida Rodrigues ; RICARDO, N. M. P. S. . MEMBRANAS DE QUITOSANA COM GLICEROL PARA FINS FARMACEUTICOS. In: 11 CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 2011, Campos do Jordão. MEMBRANAS DE QUITOSANA COM GLICEROL PARA FINS FARMACEUTICOS, 2011.

10. FERNANDES, F. P.; RICARDO, N. M. P. S. ; Fonseca , S.G.C ; Silva,D.S . Sistemas de liberação tópica:Sintese caracterização. In: CBcimat, 2008, Porto de Galinhas - PE. Sistemas de liberação tópica:Sintese e caracterização, 2008.

11. FERNANDES, F. P.; RICARDO, N. M. P. S. . OBTENÇÃO DE GLICERINA BIDESTILADA A PARTIR DA GLICERINA BRUTA ORIUNDA DA PRODUÇÃO DE BIODIESEL. In: XXVI Encontro de Iniciação à Pesquisa, 2007, Fortaleza. XXVI Encontro de Iniciação à Pesquisa, 2007.

12. FERNANDES, F. P.; MAGALHAES, A. C. . DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PERMANGANATO DE POTÁSSIO EM COMPRIMIDOS. In: XV Encontro de Iniciação a Docência, 2006, FORTALEZA. XV Encontro de Iniciação a Docência, 2006.

Apresentações de Trabalho

1. FERNANDES, F. P.; Fortes, A. C ; DUQUE, M. D. ; FERRAZ, H. G. . Evaluation of Dissolution and Swelling of Mucoadhesive Films Based on Pectin and Gellan Containing Triamcinolone. 2014. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

2. Fortes, A. C ; DUQUE, M. D. ; FERNANDES, F. P. ; FERRAZ, H. G. . Design and evaluation of domperidone controlled release tablets employing natural polymers and polyUrethane from castor oil. 2014. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

Demais tipos de produção técnica

1. FERNANDES, F. P.. Estudos de Pré Formulação na Industria Farmacêutica. 2014. (Curso de curta duração ministrado/Extensão).

2. FERNANDES, F. P.. Curativos Biodegradáveis a base de Quitosana. 2010. (Curso de curta duração ministrado/Outra).

Bancas

Participação em bancas de comissões julgadoras

Outras participações

1. PINHO, R. S. N; FERNANDES, F. P.. Banca para seleção de professor da disciplina de Anatomia Humana. 2010. Instituto Superior de Teologia Aplicada.

2. PINHO, R. S. N; FERNANDES, F. P.. Banca para seleção de professor da disciplina de Química Analitica II. 2010. Instituto Superior de Teologia Aplicada.

3. FERNANDES, F. P.; PINHO, R. S. N. Banca de monitoria acadêmica da disiplina de Química Geral. 2009. Instituto Superior de Teologia Aplicada.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. 5 semana USP de Propriedade Intelectual. 2014. (Seminário).

2. CPhI. Expositor. 2014. (Feira). 3. XIX Semana Farmacêutica De Ciência e Tecnologia.Evaluation of Dissolution and Swelling of Mucoadhesive Films Based on Pectin and Gellan Containing Triamcinolone. 2014. (Simpósio).

4. CBcimat. Sistemas de liberação tópica:Sintese e caracterização. 2008. (Congresso).

5. XXVI Encontro de Iniciação à Pesquisa.OBTENÇÃO DE GLICERINA BIDESTILADA A PARTIR DA GLICERINA BRUTA ORIUNDA DA PRODUÇÃO DE BIODIESEL. 2007. (Seminário).

6. XV Encontro de Iniciação a Docência.Determinação do teor de Permenganato de Potássio em comprimidos. 2006. (Seminário).
7.
8. I Jornada de Farmácia Clinica da UFC. 2005. (Simpósio).
9.
10. II Congresso Regional de Análises Clíncas do Nordeste. 2002. (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1. FERNANDES, F. P.; FERRAZ, H. G. . Simpósio Internacional de Melhores Medicamentos Para Crianças. 2015. (Outro).

2. FERNANDES, F. P.. I ENCONTRO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UFC. 2015