

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Filmes orais para entrega de fármacos: histórico, avanços
tecnológicos e perspectivas.**

Larissa Kaori Tanaka da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):

Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de
Araújo

São Paulo

2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVO(S)	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS	6
4. RESULTADOS	6
4.1 VIA ORAL	6
4.2 HISTÓRICO	7
4.3 VANTAGENS	9
4.4 LIMITAÇÕES	10
4.5 COMPOSIÇÃO	11
4.5.1. Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA)	11
4.5.2. Polímero	12
4.5.3. Plastificantes	15
4.5.4. Estimuladores de saliva	16
4.5.5. Adoçantes	16
4.5.6. Aromatizantes	16
4.6 TECNOLOGIAS DE FABRICAÇÃO	16
4.6.1. Método Solvent Casting (SCM)	17
4.6.2. Método Semisolid Casting	18
4.6.3. Método Rolling	18
4.6.4. Método Hot Melt Extrusion (HME)	18
4.6.5. Outros métodos	19
4.7 TRATAMENTOS E CLASSES TERAPÊUTICAS	20
4.7.1. Pipeline atual	20
4.7.2. Estudos Clínicos	22
4.8 PERSPECTIVAS	24
5. DISCUSSÃO	26
6. CONCLUSÃO	27
7. BIBLIOGRAFIA	28
8. ANEXOS	31

LISTA DE ABREVIATURAS

FDA	Food and Drug Administration
HME	Hot Melt Extrusion
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
MBF	Filme mucoadesivo
ODF	Filme Orodispersível
OTF	Oral Thin Films
SNC	Sistema Nervoso Central

RESUMO

SILVA, L. K. T. **Filmes orais para entrega de fármacos: histórico, avanços tecnológicos e perspectivas**. 2022. 31p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia- Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Filmes orais, filmes orodispersíveis, ODFs, tiras orais.

INTRODUÇÃO: Os filmes orais para entrega de fármacos são tecnologias inovadoras para a administração oral de medicamentos que vêm ganhando destaque no mercado farmacêutico, por trazer diversos benefícios aos pacientes em relação a facilidade de uso e adesão, além de serem considerados inovações às indústrias. **OBJETIVO:** O presente trabalho teve como objetivo revisar o histórico e avanço dos filmes orais para entregas de fármacos, as principais tecnologias utilizadas para sua produção, além das classes farmacêuticas e estudos clínicos em desenvolvimento com a tecnologia. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi conduzida uma revisão de literatura utilizando bases de dados PubMed, Portal de Periódicos Capes e Google Scholar com as palavras-chaves *filmes orais, tiras orais, OTFs, ODFs, tecnologia filmes orais, filmes orodispersíveis, fabricação + filmes orais*. Selecionou-se artigos publicados no período entre 2010 e 2022. Para estudos clínicos e moléculas já comercializadas, foi-se realizado um levantamento nas bases de dados Cortellis Generics e Clinicaltrials.gov. **RESULTADOS:** Verificou-se uma ampliação dos estudos sobre os filmes orais para entrega de fármacos e que esses estão ganhando espaço no mercado mundial para entrega de medicamentos. Além disso, os filmes orodispersíveis trazem vantagens por não passarem no trato gastrointestinal e são considerados pelos pacientes mais fáceis em relação a administração e adesão. Em relação a sua composição, vê-se que os polímeros e suas tecnologias são os principais componentes do filme, podendo ser utilizado os mais diversos tipos, sendo responsáveis pelas características de dissolução e resistência do filme. Além dos polímeros, outros adjuvantes são adicionados para melhorar características de sabores e aromas. Já em relação as tecnologias de fabricação, diversos métodos são descritos e vem sendo estudados, como a impressão 3D, mas o principal método industrial utilizado é a extrusão por fusão a quente. Com relação aos filmes atualmente disponíveis no mercado, percebe-se que a maior categoria presente são os OTC para gripes e alergias, onde os filmes conseguem trazer uma resposta rápida; já nos medicamentos de prescrição, percebe-se um crescimento nos produtos indicados para tratamento de doenças relacionadas ao SNC e mais recentemente náuseas, sendo essa última a classe em que o primeiro medicamento em filme foi lançado no Brasil, a ondansetrona. Ademais, muitas moléculas já existentes estão em fase de estudos clínicos de segurança e eficácia, novamente com destaque para moléculas relacionadas ao SNC. **CONCLUSÃO:** Nota-se que, ao longo do tempo, a tecnologia dos filmes orais foi incorporada em muitas moléculas, trazendo aos pacientes muito mais conforto e facilidade no tratamento e às indústrias novas oportunidades de produtos. É certo de que essa tecnologia ainda tem muito para

colaborar com a sociedade no tratamento de diversas doenças e possuem uma perspectiva de crescimento para a próxima década, principalmente para terapias destinadas ao SNC.

1. INTRODUÇÃO

A descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é uma tarefa difícil, demorada e com alto custo. Por esse motivo, a tendência entre as indústrias farmacêuticas vem mudando de foco de descoberta de novas moléculas para a entrada de inovações incrementais para moléculas já existentes, como os novos sistemas de entrega de fármacos, na tentativa de trazer benefícios para o paciente, como melhora da eficácia, segurança e adesão ao tratamento. (KUMAR; PANDIT, 2019)

Os filmes orais são formulações poliméricas que, ao serem colocados na boca e em contato com a saliva são hidratados, sofrem dissolução e/ou desintegração, liberando o princípio ativo na cavidade oral (IRFAN et al., 2016). Eles têm se popularizado e ganhado grandes aceitações dos pacientes principalmente devido à facilidade de uso e autoadministração, à não necessidade de água e a rápida dissolução. (THAKUR; TYAGI, 2019) Os filmes orais podem ser colocados na boca para se desintegrar rapidamente, e desse modo chamados de filme orodispersíveis (ODF), ou então podem ser aderidos na mucosa bucal para dissolver aos poucos, denominado filme mucoadesivo (MBF). (PREIS; BREITKREUTZ; SANDLER, 2015)

Segundo uma pesquisa mercadológica publicada pela Market Research Future® em 2018, o mercado de filmes orais deve crescer cerca de 8% até 2025, principalmente para moléculas relacionadas à prevenção de doenças crônicas, e aquelas voltadas à população pediátrica e geriátrica. Além disso, vários desenvolvimentos recentes em filmes têm surgido para alavancar o mercado já existente, como o filme de suboxone formado como uma combinação de buprenorfina e naloxona utilizado para o tratamento de narcóticos, que foi lançado em 2019 pela Dr. Reddys Laboratories nos Estados Unidos. No mesmo ano o FDA também aprovou o Exservan Oral Film (Aquestive Therapeutic) para tratamento precoce de esclerose lateral amiotrófica (ELA). (MORDOR INTELLIGENCE, 2018).

2. OBJETIVO(S)

O objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão bibliográfica sobre a forma farmacêutica de filmes orais, levando em conta seu histórico, as tecnologias utilizadas na sua fabricação, suas vantagens e desvantagens em relação às outras formas farmacêuticas, em quais classes terapêuticas pode ser aplicado e suas perspectivas futuras.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a seguinte revisão bibliográfica foram realizadas buscas de artigos utilizando bases eletrônicas de dados como PubMed, Portal de Periódicos Capes e Google Scholar, além de patentes publicadas. A pesquisa foi realizada para artigos publicados no período de 2010 a 2022, utilizando as palavras-chaves, em português e inglês: *filmes orais*, *tiras orais*, *OTFs*, *ODFs*, *tecnologia filmes orais*, *filmes orodispersíveis*, *fabricação + filmes orais*, *estudos clínicos + filme oral* e outros.

Foram incluídos apenas artigos dos últimos 12 anos que envolvam a discussão da tecnologia de filmes orais e sua aplicação no mercado farmacêutico. Foram excluídos artigos duplicados e que estejam fora do período de publicação alvo.

4. RESULTADOS

4.1 VIA ORAL

A via oral é a principal via utilizada para liberação de medicamentos devido à suas características anatômicas e fisiológicas, como à facilidade de administração, aceitabilidade dos pacientes, baixa atividade enzimática, alta vascularização e permeabilidade, além da rentabilidade econômica. (KARKI et al., 2016; PADERNI et al., 2012). Adicionalmente, os fármacos absorvidos pela cavidade oral evitam a passagem pelo trato gastrointestinal, evitando também os riscos de metabolismo e degradação enzimática, garantindo assim uma melhor biodisponibilidade e estabilidade do fármaco (BORGES, 2013). Segundo Siddiqui et al., (2011) cerca de 60% de todas as dosagens farmacêuticas do mercado

estão disponíveis via entrega oral, incluindo as formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos e líquidos orais.

Por outro lado, alguns pacientes podem ter problemas com essas formas farmacêuticas, como a deglutição e mastigação de alguns tipos de comprimidos ou cápsulas, principalmente os pacientes pediátricos e geriátricos. (BORGES et al., 2015; CARVALHO; SANTOS, 2021; MEHTA et al., 2021). Outros grupos que podem ser afetados por problemas de deglutição são os pacientes que possuem algum tipo de doença mental, pacientes com enjoo ou pessoas com restrição de ingestão de líquidos (CILURZO et al., 2018). Além disso, os comprimidos orais também podem ter problemas com menor biodisponibilidade e um longo tempo para o início de ação, enquanto os líquidos orais podem trazer problemas de dosagem (SIDDIQUI; GARG; SHARMA, 2011).

Assim, tem sido crescente a demanda por novas tecnologias relacionadas à entrega de medicamentos para esses pacientes por via oral, o que fez surgir a tecnologia de desintegração oral. Essa nova tecnologia aparece no mercado nos anos 1970, principalmente para a subrir a demanda de utilização dos pacientes pediátricos e geriátricos e garantindo uma biodisponibilidade oral satisfatória, levando o surgimento de diversas novas formas farmacêuticas com essa tecnologia, como os comprimidos sublinguais, comprimidos orodispersíveis, adesivos e os filmes orais. (BALA et al., 2013; HE et al., 2021). A tecnologia dos dispersíveis tem como premissa a liberação do princípio ativo em contato com a saliva sem a necessidade de engolir, auxiliando assim os pacientes com problemas para deglutição e ainda podendo trazer melhorias farmacocinéticas (CILURZO et al., 2018).

4.2 HISTÓRICO

A ideia de filme oral para entrega de fármacos já existe desde a década de 60, quando o pesquisador Lionel Leslie patenteou sua tecnologia que consistiam em papéis de gelatina e pó de arroz revestidos de suplemento vitamínico e hioscina para uso oral. Posteriormente em 1976, os pesquisadores Peter Fuchs e Jurgen Hilmann aprimoraram a técnica de filme oral junto com a tecnologia

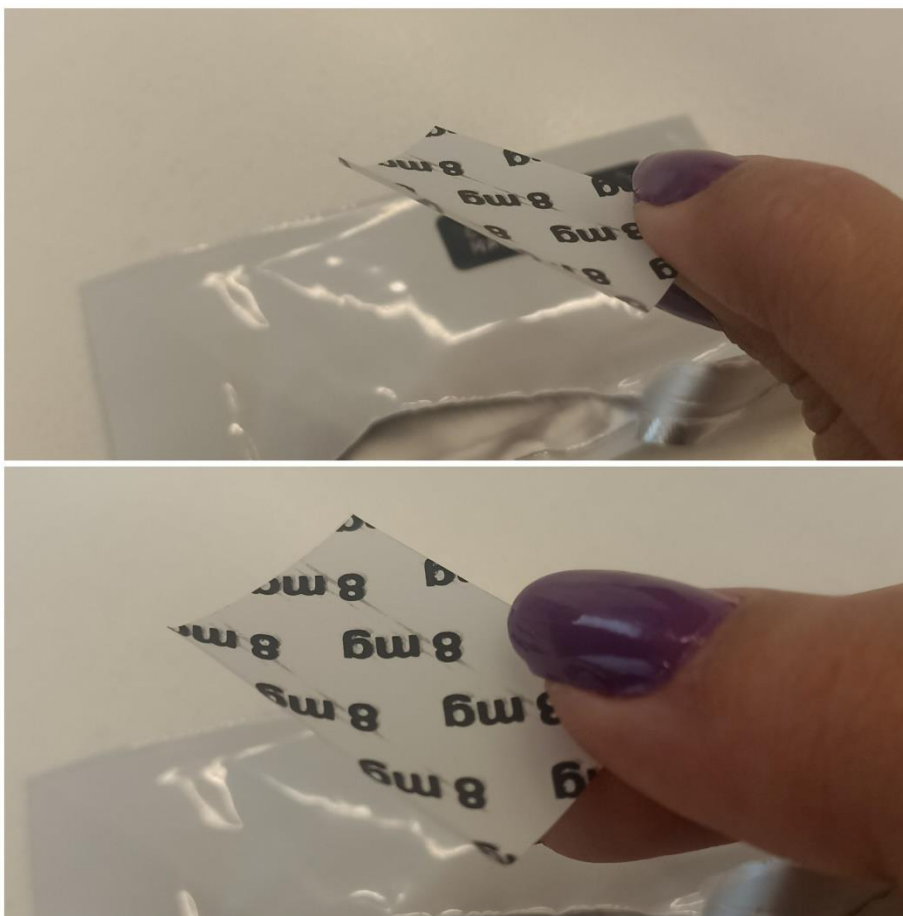
orodispersível, dissolvendo o IFA dentro de um polímero, tornando o filme mais uniforme e em uma espessura reprodutível. (MORATH et al., 2022)

Os filmes orais já foram chamados de diferentes nomes, incluindo filmes solúveis orais, filmes bucais, filme mucoadesivo, filmes orodispersíveis e filme transmucoso. (KARKI et al., 2016) Mas, segundo a agência Europeia de Medicamentos (2010), são denominados filmes orodispersíveis (ODF) um filme que possui facilidade de dissolução na cavidade oral. Assim os ODFs são formulados para serem dissolvidos rapidamente na cavidade oral e seguem para o trato gastrointestinal para absorção sistêmica, já os filmes bucais ou mucoadesivos (MBF) são formulados para entregar o fármaco no local de absorção através da mucosa oral. (BORGES, 2015; KARKI et al., 2016)

Os filmes orodispersíveis foram introduzidos na Farmacopeia Europeia em 2010, destacando a importância crescente dessa nova forma farmacêutica, além de vários medicamentos já serem comercializados nesse novo formato, como a ondansetrona (Zuplenz), a nicotina (NiQuitin) e o fentanil (Onsolis). (SILVA et al., 2015).

Assim os primeiros filmes orais surgiram no mercado a partir dos anos 2000, inicialmente na categoria OTC, como formulações para o rápido alívio do mal hálito, dando destaque para o Listerine® pocket packs™ desenvolvido pela Pfizer. Posteriormente, essa tecnologia inovadora tornou-se uma forma farmacêutica para medicamentos. (BORGES et al., 2015; KARKI et al., 2016; NAGARAJU et al., 2013). O primeiro medicamento de prescrição aprovado no formato de filme oral ocorreu em 2010 na Europa, com o antiemético Ondansetrona Rapidfilm® (BioAlliance) e, posteriormente, um filme de risperidona, um antipsicótico, foi o primeiro a ser comercializado nos Estados Unidos pela Medikamio. (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011). Atualmente no Brasil tem-se disponível no mercado filmes da indústria farmacêutica brasileira Hypera na categoria OTC, como o Addera Flash que consiste em filmes de vitamina D e, recentemente o primeiro medicamento em filme no país Ondif®, que são filmes de ondansetrona. (IQVIA, 2022).

Figura 1: Amostra placebo de filme orodispersível



Fonte: Autoria Própria

4.3 VANTAGENS

Os filmes orodispersíveis são vantajosos para a utilização em pacientes geriátricos, crianças e pacientes psiquiátricos, pois são facilmente desintegrados, sem a necessidade de deglutição. Também não há a necessidade de administração com água, diminuindo os riscos de asfixia para essa potencial classe em comparação aos comprimidos e cápsulas. A sua utilização também garante a precisão da dose e pode aumentar o intervalo entre as dosagens, devido ao rápido tempo para início da ação, tornando o medicamento com um melhor perfil de eficácia e segurança. Os filmes ODTs, por fim, também trazem a

vantagem de não passar pelo Sistema Gastrointestinal, evitando o metabolismo de primeira passagem hepática e entrando diretamente na circulação sistêmica. (BORGES et al., 2015; KARANDIKAR; KEDAR; SURVE, 2020; SILVA et al., 2015)

Os filmes orais também são boas escolhas para pacientes não cooperativos ou acamados, pois são facilmente administrados e não podem ser cuspidos, auxiliando principalmente pacientes psiquiátricos que se recusam a tomar medicação. (KARKI et al., 2016)

Os ODFs possuem a vantagem de serem portáteis e flexíveis, não sendo necessários embalagens especiais como para os comprimidos orodispersíveis que são frágeis e requerem embalagens específicas, facilitando a administração e promovendo uma melhor adesão ao tratamento. Comparado às formulações líquidas, eles também trazem a vantagem de não necessitar cuidados para a medição da quantidade. Já do ponto de vista mercadológico, para as indústrias farmacêuticas os ODFs são grandes oportunidades como inovação incremental, trazendo uma nova forma farmacêutica para moléculas já existentes, além de serem oportunidades para novas patentes. (THAKUR; TYAGI, 2019)

Do ponto de vista mercadológico, os filmes oferecem às indústrias uma oportunidade de entrada de moléculas já conhecidas no mercado, mas em uma nova tecnologia de administração, possibilitando a proteção de moléculas que estão prestes a perder patente, além de extensões de marcas e linhas em uma nova forma farmacêutica, auxiliando no aumento da receita e na entrada de inovações incrementais. (SILVA et al., 2015)

4.4 LIMITAÇÕES

Por outro lado, mesmo que sejam poucas, os filmes orais possuem algumas limitações, como a impossibilidade de utilização de altas doses, pois como o filme é fino, há dificuldade de incorporar grandes doses de IFAs. Além disso, nem todo tipo de IFA consegue ser incorporado em formulações de ODF, e tem-se dificuldade de incorporação de dois fármacos em um mesmo filme,

devido a diminuição na taxa de dissolução e desintegração na coadministração. (KARKI et al., 2016; KUMAR; PANDIT, 2019)

Os ODFs também possuem a desvantagem de serem uma tecnologia relativamente cara quando comparada as formas sólidas orais convencionais, pois necessitam de equipamentos especiais para produção, além de materiais especiais para embalagem que não sejam os blisters e frascos, uma vez que os filmes orodispersíveis são higroscópicos e mais suscetíveis à deterioração (SALAWI, 2022).

4.5 COMPOSIÇÃO

Os filmes necessitam de materiais adequados em sua composição para conseguir transportar e liberar os fármacos de forma desejável, se desintegrando e dissolvendo rapidamente na mucosa oral. Assim, além do ingrediente farmacêutico ativo, os filmes são compostos por polímeros formadores de filmes e outros compostos como plastificantes, aromatizantes e corantes. É importante que todos os ingredientes sejam aprovados e seguros para uso em composições farmacêuticas orais (HE et al., 2021; KARANDIKAR; KEDAR; SURVE, 2020).

O tempo de desintegração dos ODFs é cerca de 5 a 10 segundos para filmes de 2mm de espessura, já o tempo de dissolução total é em torno de 30 segundos. Os tempos podem aumentar à medida que a espessura do filme aumenta. (ARYA et al., 2010)

4.5.1. Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA)

O Ingrediente farmacêutico ativo, também conhecido como IFA, vai ser a molécula medicamentosa administrada. Os ODFs geralmente contêm de 1 a 50% de IFA como ingrediente, que devem ser utilizado preferencialmente micronizados ou na forma de nanocristais para auxiliar na rápida dissolução e na uniformidade do filme (KARANDIKAR; KEDAR; SURVE, 2020).

Segundo Thakur e Tyagi (2019), os fármacos devem ter as seguintes características para serem utilizados nos filmes orodispersíveis: possuírem sabor agradável ou então aceitabilidade de mascaramento de sabor; ter uma boa

solubilidade e estabilidade na água e na saliva; capacidade de permeabilidade na mucosa bucal. Além disso, o IFA possui baixo peso molecular e ser administrado em dose baixa, facilita sua incorporação na matriz do filme. (SALAWI, 2022)

Várias categorias de medicamentos já estão sendo testados no formato de filmes orais, como antieméticos, antialérgicos, anti-histamínicos, antiasmáticos, antiulcerosos e AINE's (anti-inflamatórios não esteroidais) (KUMAR; PANDIT, 2019).

4.5.2. Polímero

O polímero é utilizado como base para a formação de filme e sua escolha é importante para as garantir as principais características do filme, como resistência e dissolução. Pode ser utilizado um tipo de polímero separadamente ou então uma mistura de polímeros, tantos sintéticos quanto naturais. Para serem utilizados na produção dos filmes orodispersíveis, é necessário que os polímeros tenham as seguintes características: capacidade de formação de filme e boa resistência ao cisalhamento e tração; propriedades de extensão e umedecimento, não ser tóxico e nem irritante para a mucosa. (KUMAR; PANDIT, 2019; SEVINÇ ÖZAKAR; ÖZAKAR, 2021)

As celuloses são tipos de polímeros naturais extensamente utilizadas, podendo citar a carboximetilcelulose (CMC), a hidroxipropilcelulose (HPC) e um destaque para a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) que, dependendo do grau de substituição, podem alterar propriedades mecânicas e térmicas do filme. Genericamente a HPMC pode ser dividida nos tipos K e tipos E, onde a HPMC tipo K geralmente é utilizada para matrizes poliméricas para liberação controlada de fármacos, enquanto a HPMC do tipo E são utilizadas como formadores de filme (BORGES et al., 2015).

Outros polímeros naturais, como gomas e mucilagens, possuem vantagens como facilidade de manipulação, alta disponibilidade e baixo valor de mercado, além de menos efeitos colaterais (MUSHTAQUE; MUHAMMAD, 2021). Mas segundo Mushtaque e Muhammad (2021), o polímero mais adequado para

a fabricação dos filmes é o Pululano, um polissacarídeo de maltotriose, devido a sua resistência ao oxigênio e umidade, além de também possibilitar sua utilização combinado com amidos, para a redução de seu custo.

O quadro 1 resume os principais polímeros utilizados na fabricação dos filmes e suas características.

Quadro 1: Polímeros e suas principais características

Polímero	Classificação	Propriedades
Maltodextrina	Natural	Polissacarídeo formado por unidades de glicose, obtido a partir da hidrólise do amido. São utilizados para melhor a flexibilidade dos filmes
Quitosana	Natural	Polissacarídeo natural encontrado nas conchas de crustáceos, é considerado biocompatível e biodegradável, além de ser pouco solúvel em água. Possuem boa capacidade de formar filmes leves e coesos.
Gelatina	Natural	Polímero obtido a partir do colágeno, dissolve-se facilmente em água formando uma solução viscosa. Possuem facilidade na formação de filme, além do filme se dissolver rapidamente e ter uma ótima textura, sendo uma opção para filmes saborizados.
Alginato de Sódio	Natural	Polissacarídeo aniônico extraído de algas Phaeophyceae. Possuem altas propriedades mucoadesivas e de formação de gel e filme. São altamente

		higroscópicos, com rápida dilatação e dissolução em água, tornando os filmes com baixa resistência à água.
Pectina	Natural	Polissacarídeo presente em frutas e vegetais, solúvel em água, com fortes propriedades mucoadesivas. Não é muito útil isolado para filmes de dissolução rápida e é extremamente frágil, por isso geralmente é utilizado em conjunto com outro polímero.
Goma Carragena	Natural	Polissacarídeo aniônico extraído da alga vermelha <i>Chondrus crispus</i> . Possui propriedades mucoadesivas moderadas, pode atuar como estabilizador de proteínas, mas sua solução é facilmente degradada pelo calor.
Pululano	Natural	Polissacarídeo não iônico solúvel em água, produzido pela levedura <i>Aureobasidium</i> . São usados para formar filmes em uma concentração de 0,5 a 15%, com boa capacidade para proteger vitaminas e gorduras da oxidação
Polivinilalcol (PVA)	Sintético	Polímero não iônico solúvel em água, possui propriedades mucoadesivas moderadas. Utilizado geralmente para garantir filmes flexíveis, pois tem ótima resistência a tração.
Polivinilpirolidona (PVP)	Sintético	Polímero não iônico com ampla faixa de solubilidade. O PVP tem um ótimo

		potencial de formação de filme, com pH estável e bem tolerante à temperatura.
Polietilenoglicol	Sintético	Polímero não iônico, de alto peso molecular e mucoadesivo. Formam um gel altamente viscoso e filmes com boa resistência mecânica além de sensação bucal agradável.
Hidroxipropilcelulose (HPC)	Semi-sintético	Polímero não iônico, solúvel em solventes orgânicos. Usado para substituir outros polímeros sintético que possuem baixa solubilidade.
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	Semi-sintético	Polímero não iônico solúvel em água fria. Capacidade de formação de filme em concentrações de 2 a 20%. Geralmente utilizado para liberação controlada de fármacos
Carboximetilcelulose (CMC)	Semi-sintético	Polímero aniônico facilmente dispersível em água. Possui boa propriedade de formação de filme com resistência bioadesiva.

Fonte: Adaptado de Karki et al. 2016.

4.5.3. Plastificantes

Os plastificantes são substâncias utilizadas para melhorar as propriedades de elasticidade do filme, aumentando sua resistência e flexibilidade. A escolha do tipo de plastificante depende da sua reação com o princípio ativo e com os outros excipientes. Como exemplo de plastificantes utilizados, pode-se citar o polietilenoglicol (PEG), polipropilenoglicol, glicerol e óleo de rícino. (THAKUR; TYAGI, 2019) Normalmente os plastificantes são utilizados na proporção de 0-

20%, tomando cuidado pois seu uso em excesso pode levar ao ressecamento e rachadura do filme (KARANDIKAR; KEDAR; SURVE, 2020).

4.5.4. Estimuladores de saliva

Os estimuladores de saliva são substâncias utilizadas para aumentar o fluxo salivar, ajudando na melhor e mais rápida desintegração dos filmes. Os mais amplamente utilizados são os ácidos já comuns na indústria alimentícia, como ácido cítrico, ascórbico e láctico (WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

4.5.5. Adoçantes

Os adoçantes são substâncias utilizadas para melhorar o sabor para o paciente, camuflando o aspecto amargo que alguns medicamentos trazem. Podem ser utilizados adoçantes naturais, como a glicose, frutose, sacarose e xaropes de milho, quanto adoçantes sintéticos, como a sucralose, aspartame e sacarina. (KARANDIKAR; KEDAR; SURVE, 2020; PATIL et al., 2018)

4.5.6. Aromatizantes

Os aromatizantes são utilizados para transmitir sabores e odores, associados ao paladar, dando destaque para os já utilizados na indústria alimentícia como o mentol, hortelã, limão e laranja. Podem ser adicionados sozinhos ou em combinações, utilizados geralmente em 10%. (PATIL et al., 2018; THAKUR; TYAGI, 2019)

4.6 TECNOLOGIAS DE FABRICAÇÃO

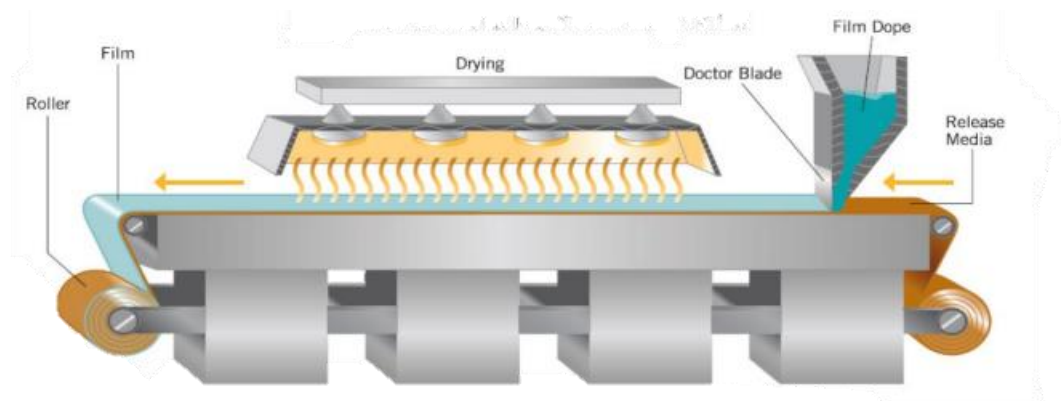
Os filmes orodispersíveis podem ser fabricados por diversos métodos diferentes, que serão melhores descritos a seguir. Embora sejam descritos diversos métodos de preparação, segundo Carvalho e Santos (2021) industrialmente os filmes são obtidos principalmente pelo método “hot melt extrusion” e “solvent casting”.

4.6.1. Método Solvent Casting (SCM)

A composição se inicia com a mistura do polímero nos ingredientes aquosos, onde pode-se utilizar solventes orgânicos ou água pura, levando à formação de uma solução viscosa. Posteriormente os ingredientes seguintes são misturados, retira-se uma quantidade dessa solução para a dissolução do IFA. Em seguida, a solução deve passar por um processo de desareação para eliminar bolhas de ar, uma vez que elas podem afetar a resistência mecânica dos filmes (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; IRFAN et al., 2016).

Em escala laboratorial, a solução é despejada em moldes de placa de Petri e colocadas para secar em fornos com temperaturas entre 40 e 50°C por 24 horas para a eliminação do solvente. Por fim, o filme é recortado no formato selecionado. (KARTHIK; KEERTHY; YADAV, 2021) Já em escala industrial, a solução é espalhada em um rolo de papel e passada por câmaras de convecção, posteriormente os filmes são cortados e embalados em embalagem de alumínio. (SALAWI, 2022)

Figura 2: Diagrama de fabricação de filme com método de fundição de solvente



Fonte: Amin et al., 2015

Esse método é vantajoso por ser um processo simples, ter uma boa reprodutibilidade, ser amplamente aplicável e indicado para a produção de filmes com IFAs sensíveis ao calor, por não necessitar de altas temperaturas. Os solventes utilizados devem ser voláteis e geralmente utiliza-se solventes

orgânicos como etanol, trazendo preocupação para casos de solventes residuais tanto nos filmes quanto no meio ambiente. (MORALES; MCCONVILLE, 2011)

4.6.2. Método Semisolid Casting

Segundo Karthik et al., (2021) essa técnica é utilizada para filmes que possuem polímeros insolúveis em ácido na composição, como acetato de celulose ftalato e butirato de acetato de celulose. Primeiramente é feita uma solução com os polímeros em água, adiciona-se uma solução de ácido contendo o polímero insolúvel, como acetato ftalato de celulose, e posteriormente é adicionado plastificante para formar uma massa de gel. Por fim, essa massa é fundida usando tambores com controle de calor, seca e depois cortada nos formatos desejados. (IRFAN et al., 2016; KARTHIK; KEERTHY; YADAV, 2021)

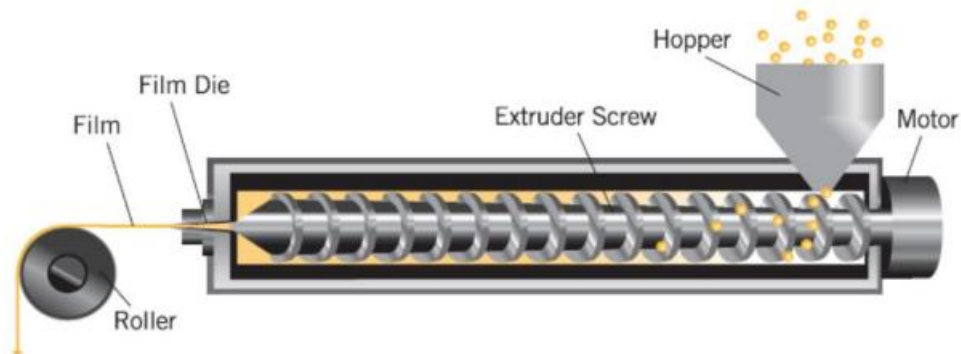
4.6.3. Método Rolling

Nesse método é utilizado um rolo para formar os filmes. Inicialmente, é feita uma pré-mistura com os polímeros, solvente e outros aditivos necessários e posteriormente adiciona-se o fármaco. A mistura então é homogeneizada, obtendo uma matriz que irá ser levada pelo rolo, formando o filme. Por fim, o filme é seco e cortado no tamanho desejado. Nesse tipo de método, geralmente se utilizam solventes voláteis ou água, para serem retirados no momento da secagem. (GODBOLE; JOSHI, 2018; RAMINENI, 2016)

4.6.4. Método Hot Melt Extrusion (HME)

O método de extrusão por fusão a quente surgiu para melhorar os pontos negativos do método de solvente. Assim, esse tipo de preparo não necessita de solvente e é considerado mais econômico pois são obtidos em uma única etapa, não sendo necessário comprimir os excipientes. Após o IFA e os excipientes serem misturados, são aquecidos até a mistura fundir e posteriormente colocados na extrusadora e transportados por um barril aquecido, até formarem um filme homogêneo (PREIS et al., 2013; SALAWI, 2022)

Figura 3: Fabricação de filme com método de extrusão por fusão a quente



Fonte: Amin et al., 2015

O método, porém, é considerado limitado, pois não se pode utilizar excipientes ou IFAs termossensíveis, reduzindo a quantidade de ODFs possíveis de serem produzidos pelo método HME. (MORATH et al., 2022)

4.6.5. Outros métodos

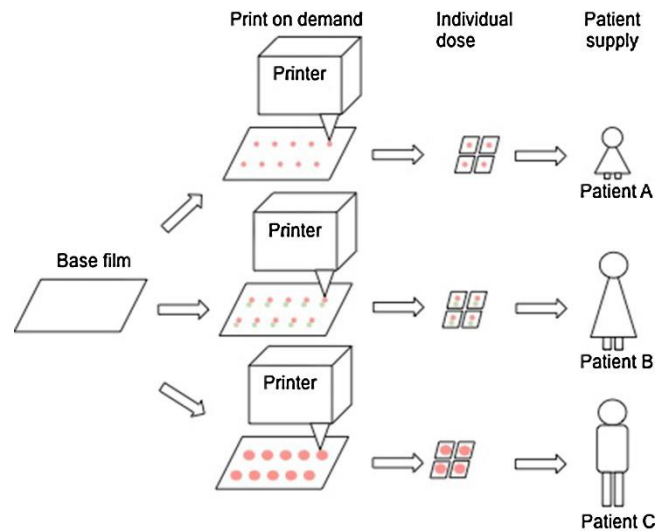
Além dos métodos tradicionais e mais antigos já descritos no artigo, novas tecnologias vêm sendo estudadas e adaptadas para a fabricação dos filmes orais.

A eletrofiação é uma técnica que pode ser aplicada para produzir filmes orais a base de nanofibras, pois nesse método as gotículas de solução de polímero são alteradas para obter filamentos de fibras, formando os filmes. A técnica pode melhorar a eficiência de carregamento de fármacos, além de gerar filmes com alta resistência mecânica e flexibilidade (CHACHLIOUTAKI et al., 2020; HE et al., 2021). Chachlioutaki et al. (2020) desenvolveu ODFs a base de isoniazida para tratamento de tuberculose utilizando a técnica de eletrofiação e polímeros naturais. Os filmes obtidos tiveram boa estabilidade térmica, desintegraram rapidamente e tiveram um bom perfil de liberação do fármaco.

Outra técnica que vem sendo cada vez mais estudada para a fabricação de medicamentos, incluindo os filmes orais, são as tecnologias de impressão, principalmente devido à possibilidade de personalização e individualização do tratamento (Preis et al., 2015). A técnica mais utilizada para impressão de filmes

orais é a impressão a jato de tinta, onde o IFA e excipientes são dissolvidos em uma tinta de impressão e depositos em um substrato transportador. O método de impressão pode trazer diversas vantagens, como individualização da dose, incluir a impressão de dois ou mais IFAs em diferentes camadas e até mesmo usar camadas múltiplas para controlar a liberação do fármaco. (HE et al., 2021; MORALES; MCCONVILLE, 2011; PREIS; BREITKREUTZ; SANDLER, 2015).

Figura 4: Fabricação de filme via impressão personalizada



Fonte: Preis et al., 2015

4.7 TRATAMENTOS E CLASSES TERAPÊUTICAS

4.7.1. Pipeline atual

Atualmente existem vários filmes orodispersíveis disponíveis no mercado, principalmente na categoria OTC. Mas já temos a presença de alguns medicamentos de prescrição principalmente para distúrbios gástricos, problemas associados ao sistema nervoso central e para dores. (KARKI et al., 2016; SALAWI, 2022). O quadro 2 lista os ODFs disponíveis a venda no mercado mundial.

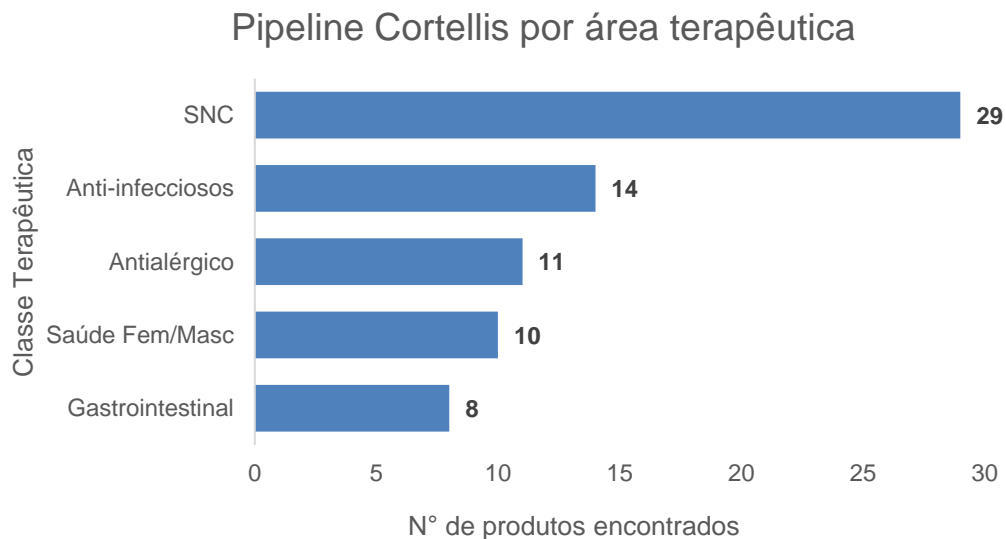
Quadro 2: ODFs disponíveis no mercado mundial

IFA	Indicação	Categoria
Benzocaína	Dores de garganta	OTC
Óleo de hortelã pimenta + Vitamina E	Alívio do ronco	OTC
Difenidramina	Alergia	OTC
Simeticona	Redução do inchaço abdominal	OTC
Senosídeo	Tratamento de constipação	OTC
Mentol	Alívio da tosse	OTC
Risperidona	Tratamento da esquizofrenia	RX
Buprenorfina + naloxona	Tratamento de dependência de opióides	RX
Fenilefrina	Alívio da congestão nasal	OTC
Dextrometorfano	Alívio da tosse	OTC
Dextrometorfano + Fenilefrina	Tratamento do resfriado	OTC
Ondansetrona	Tratamento de náuseas e vômitos	RX
Nicotina	Para tratamento de abstinência	RX
Zolmitriptano	Tratamento de enxaqueca	RX
Sildenafil	Tratamento de disfunção erétil	RX
Extrato de Hedera Helix	Alívio da tosse	OTC
Clobazam	Tratamento de convulsões	RX

Fonte: SALAWI, 2022

Uma pesquisa foi realizada em agosto de 2022 no Cortellis™, plataforma que fornece informações sobre o pipeline de empresas do mundo todo, utilizando as palavras “(buccal OR orodispersible OR thin) AND film”. Foram encontrados 72 produtos e classificados conforme sua indicação terapêutica, resumidos na figura 5. A principal indicação dos filmes são para o tratamento de doenças relacionadas ao Sistema Nervoso Central (SNC), seguidos por anti-infecciosos e antialérgicos.

Figura 5: Número de produtos classificados por área terapêuticas obtidos no Cortellis



Fonte: Autoria própria

4.7.2. Estudos Clínicos

Uma pesquisa foi realizada em agosto de 2022 no ClinicalTrials, um banco de dados de ensaios clínicos com participantes humanos realizados no mundo todo, utilizando as palavras “(buccal OR orodispersible OR thin) AND film”. Foram encontrados 28 estudos e, excluindo os que não estavam relacionados com filmes orais, 17 estudos foram selecionados para avaliação no quadro 3.

Quadro 3: Resumo dos resultados obtidos no ClinicalTrials.gov

Propósito	Molécula	Indicação terapêutica	Estágio	Status	Patrocinador	Número NCT
Titulação de dose e eficácia	Fentanil	Dor oncológica	Não aplicável	Concluído	TTY Biopharm	NCT03669263
Eficácia e segurança	Buprenorfina	Dor	Fase 3	Concluído	BioDelivery Sciences International	NCT01256450
Biodisponibilidade	Riluzol	Esclerose Lateral Amiotrófica	Fase 1	Concluído	Zambon SpA	NCT04819438
Eficácia e segurança	Palonosetrona	Náuseas	Fase 3	Recrutando	Xiamen LP Pharmaceutical Co	NCT05199818
Eficácia e segurança	Tropicamida	Sialorréia	Fase 2	Concluído	NeuroHealing Pharmaceuticals Inc.	NCT01844648
Eficácia	Corchorus Olitorius	Úlcera aftosa	Fase 1	Recrutando	Universidade Deraya	NCT05392842
Eficácia farmacocinética	Diazepam	Epilepsia	Fase 2	Concluído	Aquestive Therapeutics	NCT03953820
Eficácia farmacocinética	Palonosetrona	Náuseas	Fase 2	Concluído	Xiamen LP Pharmaceutical Co	NCT04592198
Eficácia	Colecalciferol	Deficiência de vitamina D	Não Aplicável	Ativo	Children's Hospital Medical Center	NCT04818957
Segurança e tolerabilidade	Diazepam	Epilepsia	Fase 3	Concluído	Aquestive Therapeutics	NCT03428360

Segurança e eficácia farmacocinética	Diazepam	Epilepsia	Fase 2	Concluído	Aquestive Therapeutics	NCT03179891
Eficácia Farmacocinética	S-cetamina	Não Aplicável	Fase 1	Concluído	Janssen Research	NCT04300621
Tolerabilidade	Buprenorfina	Dor	Fase 2	Concluído	BioDelivery Sciences International	NCT01871285
Eficácia	Buprenorfina	Dor de dente	Fase 2	Concluído	BioDelivery Sciences International	NCT00941304
Segurança e eficácia	Montelucaste	Alzheimer	Fase 2	Recrutando	IntelGenx Corp	NCT03402503
Segurança e tolerabilidade	Buprenorfina/Naloxona	Transtorno com opioides	Fase 2	Concluído	Indivir Inc.	NCT00640835
Segurança e eficácia	Buprenorfina/Naloxona	Transtorno com opioides	Fase 3	Cancelado	BioDelivery Sciences International	NCT02516436

Fonte: Autoria própria

4.8 PERSPECTIVAS

A tecnologia de filmes, embora tenha sido desenvolvida na década de 1970, ainda possui muito espaço para ser explorada. As pesquisas no Cortellis e ClinicalTrials mostraram que muitas indústrias farmacêuticas estão estudando a tecnologia pensando em inovações incrementais para moléculas já existentes, e para trazer novas formas de administração para o consumidor além dos tradicionais comprimidos. Desse modo, os filmes têm ganhado cada vez mais destaque, principalmente por admitir o fácil uso em idosos e crianças, além da

facilidade de uso e transporte para o público em geral, ocupando uma demanda do mercado. (CHANDRAMOULI et al., 2022; SILVA et al., 2015). Além disso, muitas empresas estão utilizando os filmes orais como um meio para proteger suas marcas ou moléculas que perderam patente, gerando um novo ciclo de vida para o produto (AMIN; GANGURDE; ALAI, 2015).

Ademais, não apenas os medicamentos estão sendo estudados no formato de filme oral, mas também estão estudando filmes no campo nutracêuticos, como vitaminas, extratos naturais, promotores de energia e supressores de apetite. (KARKI et al., 2016)

A medicina personalizada é considerada o grande futuro da terapêutica e os filmes orodispersíveis também possuem grande potencial nessa área, principalmente com a utilização da técnica de fabricação por impressão já explicada anteriormente, onde a molécula e a dosagem são facilmente modificadas (MORATH et al., 2022)

5. DISCUSSÃO

Os filmes orodispersíveis podem ter um papel importante na adesão de diversos tratamentos, devido a sua facilidade de uso e autoadministração, principalmente para pacientes geriátricos e pediátricos. No Brasil, tem-se disponível filmes orodispersíveis na categoria OTC, como os filmes de colecalciferol Addera Flash[®], quanto filmes na categoria RX, como os filmes de ondansetrona Ondif[®].

Nas inovações, foi observado pelos resultados obtidos no ClinicalTrials.gov que as moléculas indicadas para tratamentos de doenças relacionadas ao Sistema Nervoso Central estão em foco nos estudos no momento, devido à maior facilidade de administração para esse tipo de paciente em relação aos comprimidos (KARKI et al., 2016). Além disso, os resultados obtidos no Cortellis mostra que o pipeline das empresas também está fortemente concentrado nas doenças relacionadas ao SNC e doenças que precisam de um tratamento que traga alívio rápido, como antialérgicos, antinauseantes e anti-infecciosos, uma vez que o filme consegue ser rapidamente dissolvido e absorvido, caindo diretamente na circulação sistêmica e trazendo uma rápida resposta de ação. (BORGES et al., 2015). Observa-se que pouco da tecnologia ainda é testada para moléculas relacionadas a doenças crônicas, como hipertensão e diabetes.

Possuindo em mente as vantagens e potencialidades dos filmes orodispersíveis, verifica-se que ainda há um campo vasto a ser explorado, principalmente em relação à prevenção de doenças crônicas para a população geriátrica. Tais aplicações promoverão um crescimento significativo do mercado de filmes orais, que atualmente possuem uma perspectiva de crescimento de 8% até 2025 (MORDOR INTELLIGENCE, 2018).

6. CONCLUSÃO

Nota-se que os filmes bucais são tecnologias que chegaram ao mercado recentemente, mas já tiveram grande evolução, trazendo aos pacientes maior conforto e facilidade de adesão nos tratamentos. É certo que a tecnologia ainda possui bastante espaço para crescimento e colaboração no tratamento de diversas doenças, com expectativas para moléculas no tratamento de doenças crônicas e sistêmicas e a medicina personalizada. Ademais, os filmes orodispersíveis ainda estão ganhando espaço em mercados emergentes, como é o caso do Brasil em que vê-se os filmes surgindo nesse último ano e a população conhecendo essa nova tecnologia.

7. BIBLIOGRAFIA

AMIN, P. M.; GANGURDE, A. B.; ALAI, P. V. **Oral Film Technology: Challenges and Future Scope for Pharmaceutical Industry**.v. 3, n. 3, p. 183-203, 2015.

ARYA, A. et al. Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form. **International Journal of ChemTech Research**, v. 2, n. 1, p. 576–583, 2010.

BALA, R. et al. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 3, n. 2, p. 67, 2013.

BORGES, A. F. et al. Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 1–19, 2015.

BORGES, J, G. Desenvolvimento de filmes de desintegração oral para liberação de compostos bioativos. **Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – Universidade de São Paulo**. Pirassununga, 2013.

CARVALHO, C.; SANTOS, S. Estudo de viabilidade técnica e comercial do filme orodispersível de captopril 25mg para urgência hipertensiva. **Curso de Graduação em Farmácia**, p. 1–32, 2021.

CHACHLIOUTAKI, K. et al. Electrospun orodispersible films of isoniazid for pediatric tuberculosis treatment. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, 2020.

CHANDRAMOULI, M. et al. Oral Thin-films from Design to Delivery: A Pharmaceutical Viewpoint. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 13, n. 2, 2022.

CILURZO, F. et al. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. **Drug Discovery Today**, v. 23, n. 2, 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on the investigation of bioequivalence**. London 2010

GODBOLE, A.; JOSHI, R. Oral Thin Film Technology – Current challenges and future scope. **Engineering and Applied Sciences**, v. 7, 2018.

HE, M. et al. Recent advances of oral film as platform for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 604, 2021.

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

IRFAN, M. et al. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 537–546, 2016.

KARANDIKAR, A.; KEDAR, V.; SURVE, C. Oral Strips: A novel drug delivery technology. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 11, n. 12, p.

6010, 2020.

KARKI, S. et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 5, p. 559–574, 2016.

KARTHIK, D.; KEERTHY, H.; YADAV, R. A Review on Fast Dissolving Oral Films. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**, v. 9, n. 3, p. 122–128, 2021.

KUMAR, I.; PANDIT, V. A Comprehensive Review on Oral Strips. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 4, p. 17–26, 2019.

MEHTA, A. P. et al. Fast Dissolving Films: Brief review on preparation methods, ingredients and technology used. **Advance Pharmaceutical Journal**, v. 6, n. 2, p. 52–58, 2021.

MORALES, J. O.; MCCONVILLE, J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, fev. 2011.

MORATH, B. et al. Orodispersible films – Recent developments and new applications in drug delivery and therapy. **Biochemical Pharmacology**, v. 77, n. 211, p. 187-199, 2022.

MORDOR INTELLIGENCE. Oral Thin Film Drugs Market Research Report: by Product (Fast Dissolving Buccal Film, Sublingual), By Disease Indication (Opioid Dependence, Nausea & Vomiting, Schizophrenia, Migraine), Distribution Channel (Retail Pharmacies, Hospital Pharmacies, Online Drug Stores) and Region - Forecast to 2027: Recent Developments. **Market Research Future**. 2018

NAGARAJU, T. et al. Send Orders of Reprints at reprints@benthamscience.net Comprehensive Review On Oral Disintegrating Films. **Current Drug Delivery**, v. 10, p. 96–108, 2013.

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, n. 3, p. e25–e34, 2012.

PATIL, A. et al. Stability of Organoleptic Agents in Pharmaceuticals and Cosmetics. **AAPS PharmSciTech Springer New York LLC**, 2018.

MUSHTAQUE, M.; MUHAMMAD, I. N. Novelty and Compliance of Oral Fast Dissolving Thin Film – A Patient Friendly Dosage Form. **Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics**, v. 10, n. 6, 2021.

PREIS, M. et al. Oromucosal film preparations: Classification and characterization methods. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 9, p. 1303-1317, 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.

RAMINENI, H. B. Fast Dissolving Oral Thin Films: An Effective Dosage Form for Quick

Releases. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 38, n. 1, p. 282-289, 2016.

SALAWI, A. An Insight into Preparatory Methods and Characterization of Orodispersible Film — A Review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 7, p. 844, 2022.

SEVINÇ ÖZAKAR, R.; ÖZAKAR, E. Current overview of oral thin films. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 1, p. 111-121, 2021.

SIDDIQUI, M. D. N.; GARG, G.; SHARMA, P. K. A Short Review on “ A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents ” Conventional oral solid dosage forms (tablets, capsules) Modified release tablets / capsules Fast action oral solid dosage form (fast dissolving tabl. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 6, p. 291–303, 2011.

SILVA, B. M. A. et al. Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 15, p. 537-551, 2015.

THAKUR, S.; TYAGI, L. K. Orodispersible Films and their Patent Technology's as A Novel Drug Delivery Systems. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, p. 52–60, 2019.

WASILEWSKA, K.; WINNICKA, K. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. **Acta Pharmaceutica**, v. 69, n. 1, p. 155-176, 2019.

8. ANEXOS

18/10/2022



Data e assinatura do aluno(a)

18/10/2022



Data e assinatura do orientador(a)