

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

LUÍS HENRIQUE FELÍCIO DA SILVA

**Desenvolvimento de filmes poliméricos para administração de glicose na
mucosa bucal**

Orientadora: Prof^a Dr^a Marilisa Guimarães Lara

Ribeirão Preto

2022

LUÍS HENRIQUE FELÍCIO DA SILVA

**Desenvolvimento de filmes poliméricos para administração de glicose na
mucosa bucal**

Trabalho aprovado pela Comissão de Graduação da FCFRP/USP

Autorizo a Universidade de São Paulo (USP) a reproduzir, disponibilizar e permitir a
reprodução por meio eletrônico este trabalho

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao curso de Farmácia - Bioquímica da
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo como requisito
parcial para obtenção do grau de bacharel em
farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Marilisa Guimarães
Lara

Ribeirão Preto

2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a toda a equipe de Farmacotécnica da FCFRP-USP, especialmente Lari e Maíra, por todo o suporte e ajuda durante o desenvolvimento deste trabalho, sempre dispostas a colaborar com meu crescimento pessoal e profissional.

Não poderia deixar de agradecer à minha orientadora Marilisa, que sempre mostrou interesse em sanar minhas dúvidas e no meu projeto, projeto este que foi o estopim para que eu sentisse cada vez mais orgulho e paixão pela profissão farmacêutica. Agradeço imensamente por este espaço de desenvolvimento e crescimento que você me proporcionou.

À minha mãe Renata e ao meu padrasto Italo, por serem minha inspiração, por sempre respeitarem minhas decisões, sempre prezarem pelo meu bem-estar, por sempre me incentivarem à educação e por me proporcionarem todos os esses anos de estudo. Não há outra palavra se não gratidão por todo esforço que vocês fizeram e ainda fazem. Espero um dia poder retribuir e ser motivo de orgulho.

Aos meus irmãos Vitória e Roberto e ao meu sobrinho Bernardo, a quem um dia espero servir como inspiração. Estarei aqui para apoiá-los em qualquer escolha que vocês fizerem, tudo por vocês.

Por fim, agradeço aos meus amigos de São Carlos, Ribeirão Preto e Campinas por me apoiarem desde sempre, vocês fazem parte disso. Em especial, à Amanda e Bruna, por sempre se fazerem presente, e à Clara e Thais, por sempre me fortalecerem e por serem base quando mais precisei. Uma honra ter todos vocês comigo!

*“Nossas histórias se agarram a nós. Somos moldados
pelo lugar de onde viemos.”*

(Chimamanda Ngozi Adiche)

RESUMO

A hipoglicemia é caracterizada como a presença de níveis muito baixos de glicose no sangue, sendo que a hipoglicemia causada por hiperinsulinemia é a causa mais comum em neonatos e crianças. O tratamento convencional oferece riscos a estes pacientes e, por isso, a administração de glicose na mucosa bucal tem sido estudada como uma forma de tratamento alternativa. A administração na mucosa bucal apresenta permeação considerável de fármacos e auxilia no processo de autoadministração e conseqüentemente, maior adesão do paciente ao tratamento, entre outros benefícios. Filmes poliméricos apresentam-se como uma forma farmacêutica interessante para aplicação de fármacos nesse local, uma vez que apresentam maior moldabilidade quando comparados com comprimidos mucoadesivos e maior tempo de residência que pomadas, os quais podem ser facilmente removidos ou lixiviados pela saliva (COUTO, 2015). Em vista disso, o presente estudo objetiva o desenvolvimento de sistemas para veiculação na forma de filmes poliméricos para administração de glicose na mucosa bucal, utilizado polímero derivados da celulose, como Carboximetilcelulose (CMC) e Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Com os dados obtidos, a quantidade máxima de glicose suportada foi 1% quando utilizamos CMC como polímero e 5% quando o HPMC foi utilizado. Tais concentrações são consideradas baixas para o tratamento de hipoglicemia neonatal, no entanto, os filmes podem ser sugeridos para pequenos ajustes de glicemia no dia a dia de outros pacientes diabéticos.

Palavras chave: mucosa bucal, hipoglicemia, filmes poliméricos, glicose, CMC, HPMC

ABSTRACT

Hypoglycemia is characterized as the presence of very low levels of glucose in the blood, and hypoglycemia caused by hyperinsulinemia is the most common cause in neonates and children. Conventional treatment offers risks to these patients and the administration of glucose in the oral mucosa has been studied as an alternative form of treatment. The administration of drugs in the oral mucosa presents considerable permeation of drugs and helps in the self-administration process and, consequently, greater patient adherence to treatment, among other benefits. Polymeric films are an interesting pharmaceutical form for application of drugs in this location, since they have greater moldability when compared to mucoadhesive tablets and longer residence time than ointments, which can be easily removed or leached by saliva (COUTO, 2015). In view of this, the present study aims at the development of systems for delivery in the form of polymeric films for the administration of glucose in the oral mucosa, using polymers derived from cellulose, such as Carboxymethylcellulose (CMC) and Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). With the data obtained, the maximum amount of glucose supported was 1% when using CMC as polymer and 5% when using HPMC. Such concentrations are considered low for the treatment of neonatal hypoglycemia, however, films can be suggested for small adjustments of glycemia in the daily life of other diabetic patients.

Key words: buccal mucosa; hypoglycemia; polymeric films; glucose; CMC; HPMC

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 Materiais.....	12
3.2 Equipamentos e acessórios	12
3.3 Métodos.....	13
3.3.1 Produção dos hidrogéis e obtenção dos filmes poliméricos.....	13
3.3.2 Caracterização preliminar dos filmes poliméricos.....	15
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
5. CONCLUSÃO.....	34
6. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1 – INTRODUÇÃO

A glicose é uma macromolécula de extrema importância para o corpo humano, já que possui função no cérebro e de sobrevivência dos organismos. Diversos hormônios, neurotransmissores, substratos e respostas fisiológicas estão envolvidos no metabolismo dessa substância, além de ser o principal substrato utilizado pelos seres humanos para obtenção de energia (NELSON E COX, 2006). A presença de níveis muito baixos de glicose no sangue é caracterizada como hipoglicemia. Vários fatores podem desencadear a hipoglicemia, sendo que de acordo com SHAH et al. (2016), a hipoglicemia causada por hiperinsulinemia é a causa mais comum, severa e persistente em neonatos e crianças. Lesão cerebral, defeitos neuro cognitivos, déficits de memória, afasia e hemiparesia são algumas das sequelas associadas à hipoglicemia (GHOSH, BANERJEE, MORRIS; 2016). O tratamento convencional da hipoglicemia neonatal é realizado através de infusão intravenosa de glicose a 10% (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2022), que oferece riscos aos neonatos, como hematomas, flebite, extravasamento da solução ou medicação fora da veia e infecção (RODRIGUES, 2008). Dessa forma, a administração de glicose na mucosa bucal tem sido estudada com uma forma de tratamento alternativa à convencional.

Os principais locais para a aplicação de sistemas de liberação de fármacos a partir de plataformas mucoadesivas são as mucosas bucal, vaginal, oftálmica e nasal (MORALES, BRAYDEN; 2017).

A administração de fármacos na mucosa bucal tem se mostrado como uma alternativa interessante e promissora no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos. Isso se deve às características da cavidade bucal, que é um local que apresenta fácil acesso para a aplicação destes sistemas, sob várias formas farmacêuticas, como comprimidos mucoadesivos, géis, soluções e filmes, entre outros (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009).

A mucosa bucal é altamente vascularizada (ZHANG et al, 2002) e apresenta permeação considerável de fármacos, além de evitar os efeitos hepáticos do metabolismo de primeira passagem (CAON, 2009), o que caracteriza sua indicação como um sítio de absorção de compostos de interesses terapêuticos, a partir da administração de fármacos que possuem efeito local ou sistêmico. Além disso, a

mucosa bucal auxilia no processo de auto administração, permitindo que o próprio paciente consiga aplicar esta forma farmacêutica de maneira eficiente, o que ocasiona o favorecimento da biodisponibilidade do fármaco. (BRUSCHI & FREITAS, 2005; PATHER et al., 2008; CARVALHO et al., 2010; MORALES, MCCONVILLE, 2011; PATEL et al., 2011).

Ainda, a alta acessibilidade, a presença de baixa atividade enzimática, alta adesão do paciente ao tratamento e baixos níveis de irritação são outros fatores que conferem vantagens à mucosa bucal para a aplicação de administração de medicamentos. Isso permite que, caso haja eventos de toxicidade, a forma farmacêutica pode ser facilmente removida, além de evitar uma degradação enzimática do fármaco. (LI et al., 2017; LANDOVÁ et al, 2013).

Dessa forma, a mucosa bucal tem sido estudada como uma via promissora para a administração de glicose no tratamento e controle da hipoglicemia. Já são descritos estudos a respeito da aplicação de géis poliméricos contendo elevada concentração de glicose utilizados para o tratamento da hipoglicemia em pacientes com diabetes.

Estudos recentes avaliaram que o tratamento da hipoglicemia neonatal com a administração de glicose na forma de gel polimérico administrado diretamente na mucosa bucal, seguido de massagem local, apresentou bons resultados, indicando aumento nas concentrações de glicose sanguínea após aplicação de gel de dextrose (200 mg/kg) na mucosa bucal dos bebês (WESTON et al., 2016; BARBER et al., 2018; HARRIS et al., 2013; NEWNAM et al., 2017). Esses estudos foram seguidos do ensaio clínico randomizado Sugar Babies Trials (HARRIS et al., 2013), que, por sua vez, foi sintetizado na revisão sistemática de Cochrane “Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants” (WESTON et al., 2016). Foi observado que o gel de glicose 40% foi mais eficaz que somente a alimentação na reversão da hipoglicemia neonatal em bebês nas primeiras 48 horas após o nascimento.

Diante disso, filmes poliméricos são apresentados como uma opção interessante para a administração de glicose na mucosa bucal, já que apresentam como vantagens maior moldabilidade quando comparados com comprimidos mucoadesivos e maior tempo de residência que géis e pomadas, os quais podem ser facilmente removidos ou lixiviados pelo turnover da saliva (COUTO, 2015). O emprego

de filmes para administração de fármacos na mucosa bucal é uma estratégia já consolidada no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Já são descritos estudos que avaliam a funcionalidade de utilizar filmes poliméricos com atividade antimicrobiana (GALIANO et al., 2019), além de filmes compostos por uma bicamada de polímero, cuja finalidade é fazer com que essa forma farmacêutica apresente resultados satisfatórios tanto na liberação imediata de medicamentos como também na liberação controlada (ZAMAN et al., 2018). A vacina é uma das invenções mais bem sucedidas da era moderna e, por isso, são realizados estudos como forma de se desenvolver uma vacina para administração da via oral na forma de filme, uma vez que o filme pode ser desenvolvido em multicamadas para proteger a vacina da degradação por saliva ou deglutição, evidenciando ser uma boa alternativa, já que seu processo de preparação é mais fácil e mais seguro que as vias de administração parenteral, além da possibilidade de se produzir imunidade sistêmica e mucosa. (UDDIN et al., 2019).

Os filmes usados como sistemas de liberação de fármacos podem ser compostos por polímeros. Os polímeros formam líquidos viscosos em contato com a saliva, o que potencializa o aumento do tempo de retenção sobre a mucosa. Os polímeros derivados de celulose, como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC), hidroxietilcelulose (HEC), entre outros, são polímeros que permitem a formação de hidrogéis, que são matrizes hidrofílicas que serão responsáveis por absorver água em meio aquoso – isto é, a mucosa bucal – e liberar as moléculas de fármacos que se formam com o relaxamento da cadeia.

O funcionamento dos filmes é pautado no conceito de mucoadesão. A adesão é uma característica que garante que duas substâncias, de origem igual ou diferente, que após entrarem em contato são capazes de se manterem unidas, devido a ação de forças intermoleculares. Com isso, a mucoadesão refere-se à capacidade de algumas substâncias conseguirem permanecer aderidas às membranas mucosas do corpo humano, o que potencializa uma continuidade no local de aplicação (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2008).

Existem algumas propriedades que contribuem para o processo de mucoadesão. Objetivando a formação de ligações de hidrogênio, é preferível que os polímeros apresentem grupos funcionais hidrofílicos (VILLANOVA et al, 2010), como

carboxila, hidroxila, amida e sulfato, pois a presença desses grupos favorece a bioadesão. Outras propriedades dos polímeros são o peso molecular e o comprimento da cadeia do mesmo. Sabe-se que o peso e comprimento do polímero não devem ser grandes, pois somente assim há a garantia de que ele está penetrando nas camadas da mucosa bucal, no entanto, é necessário um comprimento crítico para produzir interações bioadesivas. Por fim, outras propriedades são a hidrofiliabilidade dos polímeros, não serem tóxicos e irritantes, serem biodegradáveis, compatíveis com a mucosa, flexibilidade e as propriedades viscoelásticas, uma vez que à medida que se aumenta a densidade, é possível observar uma diminuição da mobilidade da cadeia e a flexibilidade é essencial para o processo de interpenetração.

As estratégias farmacotécnicas são estudadas como forma de permitir que a disponibilização do fármaco seja realizada de forma rápida e com dissolução instantânea. Para que se tenha um bom filme para administração de fármacos na mucosa bucal, as características desejadas são que apresentem boa mucoadesão, elevada resistência contra os mecanismos de remoção fisiológica presente na mucosa bucal, e a possibilidade que se mantenha um contato prolongado entre a formulação e a mucosa bucal. Além destes, é desejável que apresente uma boa função de interpenetração entre as camadas, para que o fármaco atue de maneira mais efetiva, o que é potencializado com o aumento da área de contato, já que há um aumento da força das ligações do filme com o substrato biológico. Outra estratégia é o desenvolvimento de filmes orodispersíveis, que dissolvem rapidamente na mucosa bucal promovendo uma liberação rápida do fármaco administrado.

O método de evaporação do solvente é um dos métodos mais utilizados para a obtenção de filmes poliméricos (MONTENEGRO-NICOLINI E MORALES, 2017). Neste método, que também é conhecido como *Casting*, ocorre a secagem de uma solução filmógena, onde ocorre a evaporação do solvente de forma lenta a uma temperatura controlada.

O desenvolvimento de filmes poliméricos torna-se relevante diante das vantagens que esta forma farmacêutica apresenta. Estes filmes permitem uma maior comodidade durante o processo de administração do fármaco, o que permite um maior conforto ao paciente, além de permitir uma redução da frequência de administração, proporcionando uma melhora na eficácia do tratamento. Além disso, é possível manter

a concentração da formulação em níveis terapêuticos, haja vista que há uma inibição da diluição do fármaco em fluidos biológicos, que poderia permitir que o fármaco fosse transportado para outros locais de ação; esta inibição gera uma melhora na biodisponibilidade do fármaco. Ainda, a administração por filmes poliméricos permite um direcionamento do sistema terapêutico para um local ou tecido específico, evitando o metabolismo de primeira passagem pelo fígado e a degradação pelo pH gástrico pelas enzimas estomacais. Por fim, é possível observar que o processo de produção é de baixo custo e há uma redução dos efeitos colaterais.

Diante disso, esse estudo visa a obtenção de filmes poliméricos pelo método de *Casting*, a partir da utilização de polímeros derivados da celulose, como forma de incorporar glicose para administração de glicose na mucosa bucal para o tratamento de hipoglicemia em neonatos.

2 – OBJETIVOS:

O objetivo desta pesquisa é o desenvolvimento de sistemas para veiculação de glicose na forma de filmes poliméricos, utilizando polímeros derivados da celulose, visando a administração de glicose na mucosa bucal e caracterização preliminar dos mesmos quanto à secagem do filme, facilidade de remoção da placa de Petri, aparência, flexibilidade e avaliação visual da espessura.

3 – MATERIAIS E MÉTODOS:

3.1 – Materiais:

- Carboximetilcelulose (CMC) – Changshu Wealthy Science and Technology
- Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) K100 – Methocel Colorcon
- HPMC E-5 - Ashland
- Glicose – Êxodo Científica
- Água purificada
- Propilenoglicol - Synth

3.2 – Equipamentos e acessórios:

- Béquer de 50 mL
- Balança analítica
- Bastão de vidro

- Espátula
- Pipeta de Pasteur
- Placas de petri 24 cm²
- Parafilm
- Câmara climática – TE-4001, Tecnal

3.3 – Métodos:

3.3.1 – Produção dos hidrogéis e obtenção dos filmes poliméricos:

Foram preparados filmes poliméricos contendo ou não glicose em diferentes concentrações. A preparação de filmes poliméricos é realizada através da formulação de hidrogéis, que posteriormente são submetidos à secagem. Os hidrogéis foram preparados em diferentes composições, com diferentes concentrações dos polímeros CMC e HPMC K100, plastificante (propilenoglicol) e glicose, e utilizando água como veículo, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Composição dos filmes estudados

Nomes dos filmes	CMC (%)	HPMC K100 (%)	HPMC E-5 (%)	Plastificante (%)	Glicose (%)	Água
Filme 1	0,25	-	-	0,10	-	Qsp
Filme 2	0,50	-	-	0,20	-	Qsp
Filme 3	0,75	-	-	0,30	-	Qsp
Filme 4	1,00	-	-	0,40	-	Qsp
Filme 5	-	1,00	-	0,40	-	Qsp
Filme 6	-	2,00	-	0,80	-	Qsp
Filme 7	-	3,00	-	1,20	-	Qsp
Filme 8	0,50	-	-	0,20	10,00	Qsp
Filme 9	1,00	-	-	-	1,00	Qsp
Filme 10	1,00	-	-	0,40	1,00	Qsp
Filme 11	1,00	-	-	-	5,00	Qsp
Filme 12	1,00	-	-	-	10,00	Qsp
Filme 13	-	2,00	-	-	1,00	Qsp
Filme 14	-	2,00	-	0,80	1,00	Qsp
Filme 15	-	2,00	-	-	5,00	Qsp
Filme 16	-	2,00	-	-	10,00	Qsp
Filme 17	2,00	-	-	0,80	10,00	Qsp
Filme 18	-	2,00	-	0,80	10,00	Qsp
Filme 19	-	2,00	-	0,80	15,00	Qsp
Filme 20	-	-	4,00	1,60	20,00	Qsp
Filme 21	-	-	4,00	1,60	25,00	Qsp
Filme 22	-	-	6,00	2,40	25,00	Qsp
Filme 23	-	-	8,00	3,20	25,00	Qsp
Filme 24	-	-	6,00	2,40	5,00	Qsp
Filme 25	-	-	6,00	2,40	10,00	Qsp
Filme 26	-	-	8,00	3,20	5,00	Qsp
Filme 27	-	-	8,00	3,20	10,00	Qsp

A obtenção dos filmes poliméricos foi realizada pelo método de evaporação do solvente, também chamado de *Casting* (MONTENEGRO-NICOLINI E MORALES, 2017). Para isso, foram preparados géis com os componentes selecionados. Em uma balança analítica, com auxílio de uma espátula e de uma Pipeta de Pasteur foram pesados em um béquer de 50mL a água purificada, o propilenoglicol e o polímero, que para esta etapa foram selecionados o CMC e o HPMC K100, que possuem média viscosidade. Após a pesagem, com o auxílio de um bastão de vidro, houve a mistura dos componentes, até que se formasse uma mistura homogênea.

Já a obtenção dos hidrogéis que possuíam glicose em sua composição (Filmes 8 a 27) foi realizada de uma forma diferente. Em uma balança analítica, com auxílio de uma espátula e de uma Pipeta de Pasteur foram pesados em béquer de 50mL a água purificada e a glicose e com o auxílio de um bastão de vidro, a glicose foi dissolvida até completa solubilização. Após isso, houve a adição de plastificante e polímero e, novamente, com auxílio de um bastão de vidro, foi feita a mistura até que o hidrogel fosse formado.

O restante do processo foi igual para os hidrogéis com e sem glicose: os hidrogéis foram acondicionados em recipiente de vidro e tampados com Parafilm e deixados em repouso por 24 horas, a fim de se eliminar a presença de possíveis bolhas, uma vez que estas podem provocar falhas nos filmes após a secagem. Após as 24 horas, foram pesados 10 gramas dos géis e essa quantidade foi cuidadosamente vertida sobre uma placa de petri de 24 cm² de área objetivando a obtenção dos filmes.

Após o processo de verter 10 gramas do hidrogel na Placa de Petri, as placas foram colocadas em câmara climática mantida a temperatura de $30 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa de $30 \pm 2\%$ por 24 horas para a secagem, com a conseqüente formação do filme. Depois, os filmes foram levados para a etapa de caracterização.

3.3.2 – Caracterização preliminar dos filmes poliméricos:

Os filmes poliméricos foram caracterizados quanto à secagem, facilidade em remoção da placa, aparência, flexibilidade e avaliação visual da espessura.

Quanto à secagem, foi analisado visualmente se toda a água havia sido evaporada após o período de secagem na câmara climática. Caso não estivessem totalmente secos, os filmes eram deixados em repouso por mais 24 horas para a secagem total em temperatura ambiente na bancada do laboratório e somente após isso os outros parâmetros eram analisados.

Após a secagem, os filmes foram removidos da placa com o auxílio de uma espátula. Quanto à facilidade de remoção da placa, com uma espátula, foi verificado se o filme apresentava uma grande resistência em se descolar da placa ou não.

Em relação à aparência, foi realizada uma avaliação visual e comparativa com os outros filmes. Os filmes eram classificados quanto a sua uniformidade, facilidade de manuseio e aparecimento de bolhas em sua estrutura.

Quanto à flexibilidade, foi realizada manualmente a dobragem dos filmes ao meio, verificando se após isso eles retornavam à sua estrutura inicial ou apresentavam aspecto quebradiço ou rachaduras. Além disso, esse resultado era comparado com os resultados dos outros filmes.

Por fim, em relação à avaliação visual da espessura, os filmes foram classificados como grossos ou finos, de acordo análise de aspectos visuais e comparativos, sem a medição com paquímetro.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Filmes são compostos por polímeros que são responsáveis por gerar estrutura na forma farmacêutica, água como veículo, plastificante para conferir flexibilidade e evitar bolhas na estrutura da forma farmacêutica, além de evitar rachaduras no filme. Além destes componentes, é incorporado o fármaco em estudo. As características desejáveis para um filme polimérico é que ele seja fino, com boa flexibilidade, facilmente moldável na mucosa e que apresente boa mucoadesão e que seja capaz de reter o fármaco.

Na primeira etapa de experimentos do projeto, os hidrogéis que darão origem aos filmes foram produzidos apenas com polímero, plastificante e água purificada, com o intuito de se determinar a concentração e qual polímero seriam utilizados na incorporação da glicose. Foi realizada a preparação dos filmes variando-se as concentrações de CMC (Filmes 1 a 4) e HPMC K100 (Filme 5 a 7). Foi preparado

também o Filme 8, que é um filme que possui uma concentração intermediária de um dos polímeros (CMC a 0,5%) e com a presença de glicose. O objetivo dessa etapa foi obter filmes que nos orientassem para a sequência do projeto proposto e a obtenção de filmes com a presença do fármaco glicose.

A escolha dos polímeros se deu baseando-se nos produtos para administração de glicose na forma de gel na mucosa bucal disponíveis no mercado. Dentre estes, destaca-se o Glucogel®, que é um gel de CMC contendo 40% de glicose e que foi empregado no estudo Sugar Babies Trial, de Harris e colaboradores (2013), que apresentou ótimos resultados. Desta maneira, decidimos empregar derivados de celulose como polímero para o preparo dos filmes.

Os filmes preparados foram submetidos à caracterização preliminar através da avaliação visual dos seguintes parâmetros: secagem, facilidade de remoção da placa, aparência, flexibilidade e espessura. Esta caracterização foi feita a fim de selecionar sistemas que atendem às características desejadas para posterior realização de processos de caracterização mais complexos.

Os resultados da caracterização preliminar dos filmes compostos pelo polímero CMC (Filmes 1 a 4) estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Caracterização preliminar dos filmes 1 a 4

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 1	+++	++	+++	+++	+++
Filme 2	+++	++	+++	+++	+++
Filme 3	+++	+++	+++	+++	++
Filme 4	+++	+++	++	+++	++

Legenda: +++: Muito satisfatório; ++: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Em relação aos filmes compostos pelo polímero CMC (Filmes 1 a 4), todos apresentaram-se secos após o período de 24 horas na câmara climática. Em relação à facilidade de remoção da placa de Petri, todos os filmes foram facilmente removidos, sendo que a facilidade aumentou conforme a concentração de polímero era mais alta,

isto é, o Filme 4 apresentou a maior facilidade em ser removido da placa. Quanto à aparência, os quatro filmes apresentaram aspecto homogêneo, sendo que apenas no Filme 4 foi verificada a presença de algumas bolhas, como demonstrado na Figura 1. Esse resultado sugere que concentrações mais altas impactam na formação de bolha. Quando dobrados ao meio, os quatro filmes apresentaram bons resultados quanto à flexibilidade. Por fim, quanto à análise visual de espessura, Filme 1 < Filme 2 < Filme 3 < Filme 4, evidenciando que quanto maior a concentração de polímero, mais espesso é o filme formado. Esse resultado também é esperado, uma vez que ao adicionar maiores quantidades de polímeros os hidrogéis ficam mais viscosos, fazendo que o filme fique mais espesso.

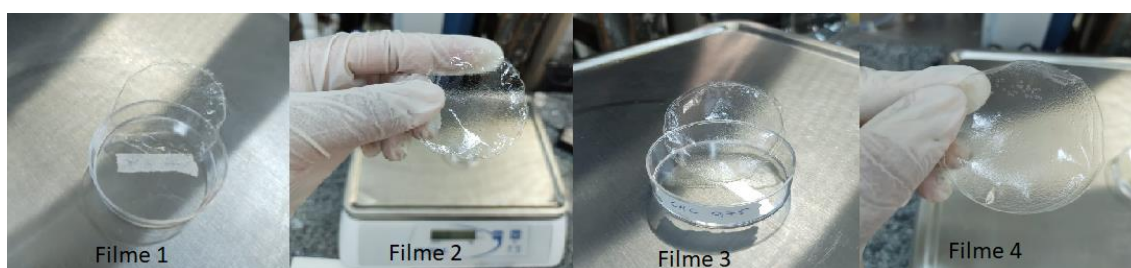


Figura 1: Filmes de CMC sem glicose (Filme 1: 0,25% de CMC; Filme 2: 0,5% de CMC; Filme 3: 0,75% de CMC; e Filme 4: 1% de CMC)

Já em relação aos filmes compostos pelo polímero HPMC K100 (Filmes 5 a 7), o resultado da caracterização preliminar está descrito na Tabela 3. Todos os filmes apresentaram-se secos após o período de 24 horas na câmara climática. Os três filmes apresentaram facilidade quanto à remoção da placa, sendo que o filme com menor concentração de polímero (Filme 5) foi o que apresentou a maior facilidade quando comparado com os outros dois.

Tabela 3: Caracterização preliminar dos filmes 5 a 7

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 5	+++	+++	+++	+++	+++
Filme 6	+++	++	+++	+++	++
Filme 7	+++	++	++	++	++

Legenda: + + +: Muito satisfatório; + +: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Os três filmes apresentaram resultados satisfatórios de aparência (Figura 2), com a formação de filmes bastante homogêneos, apesar de o Filme 7 apresentar bolhas em sua estrutura, corroborando com a conclusão de que filmes com maior concentração de polímero são mais propícios a formação de bolhas. Em relação à flexibilidade, todos apresentaram resultados satisfatórios, sendo que quanto menor a porcentagem de polímero maior a flexibilidade. Ainda, em relação à espessura, Filme 5 < Filme 6 < Filme 7, sendo que o Filme 6 apresentou uma espessura bastante semelhante ao Filme 4.

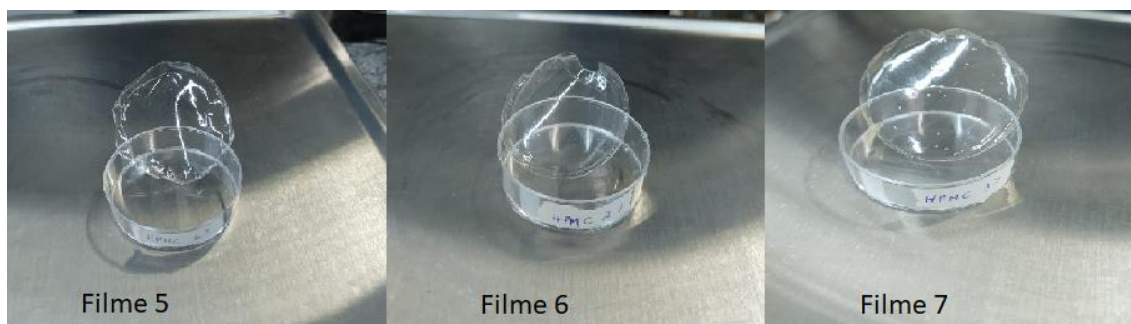


Figura 2: Filmes de HPMC sem glicose (Filme 5: 1% de HPMC; Filme 6: 2% de HPMC; e Filme 7: 3% de HPMC)

Diante disso, concluímos que em relação aos filmes 1 a 7, todos apresentaram bons resultados quanto aos aspectos analisados e, dessa forma, todos foram possíveis de serem obtidos.

Já o Filme 8 foi o primeiro filme obtido que possuía glicose em sua composição. Para isso foi selecionado o polímero CMC na concentração de 0,5% por ser uma concentração intermediária de um dos polímeros em estudo. Além disso, foi avaliada a concentração de 10% de glicose, a qual foi reduzida em função dos resultados obtidos. Após o período de secagem na câmara climática, o filme não havia secado por completo. Por isso, ele foi deixado para secagem por mais 24 horas em temperatura ambiente na bancada do laboratório, no entanto, nenhuma mudança significativa foi observada, continuando com secagem incompleta. Apesar do auxílio de espátula, não foi possível removê-lo da placa. Sua aparência, apesar de

homogênea, apresentava uma textura pegajosa, provavelmente devido a sua secagem incompleta (Figura 3). Sua espessura e flexibilidade não apresentaram resultados satisfatórios para o objetivo do projeto, tornando este filme inviável para a aplicação de glicose na mucosa bucal.



Figura 3: Filme 8, que apresenta CMC em 0,5% e glicose em 10%

A hipótese proposta para estes resultados é de que a proporção de glicose e polímero era muito alta, com uma elevada concentração de glicose e por esta apresentar caráter hidrofílico, houve a absorção e retenção de água e, por conseguinte, secagem incompleta e formação de um filme de glicose e não de um filme polimérico. Além disso, o plastificante também pode ter contribuído para estes resultados, uma vez que ele possui a função de trazer maior maleabilidade para a matriz e ela consiga conter uma maior quantidade de glicose e, com isso, houve uma maior retenção de água, impossibilitando a secagem completa.

A alta concentração de glicose é desejada, para que seja ofertada uma grande quantidade em casos de hipoglicemia. No entanto, isso dificultou a obtenção do filme, como era previsto.

Diante desse cenário, decidimos prosseguir os testes com CMC 1% e HPMC K100 2%, pois foram os filmes que apresentaram melhor resultados quanto aos aspectos avaliados e mais adequados para o objetivo do projeto. Além disso, decidimos que seria interessante avaliar se seria possível obter filmes com concentrações menores de glicose, o que resultou na obtenção dos Filmes 9 a 16.

Para estes filmes, mantivemos fixas as concentrações dos polímeros utilizados e variamos a concentração de glicose e do plastificante, como forma de avaliar quais concentrações de glicose permitem a obtenção de filme polimérico e como a presença ou não de plastificante interfere na obtenção de filmes.

Os filmes de 9 a 12 foram compostos pelo polímero CMC na concentração de 1% e possuíam glicose em sua composição. Os filmes 9 e 10 possuíam a menor concentração de glicose (1%), contudo, o filme 9 não possuía plastificante em sua composição. Os filmes 11 e 12 foram preparados com o polímero CMC na concentração de 1% e com concentração de glicose em 5 e 10%, respectivamente, e não possuíam o plastificante propilenoglicol em sua composição.

Os resultados da caracterização preliminar estão descritos na tabela 4.

Tabela 4: Caracterização preliminar dos filmes 9 a 12

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 9	+++	+	++	++	++
Filme 10	+++	++	+++	+++	+++
Filme 11	+++	-	+	++	+++
Filme 12	+++	-	+	++	+++

Legenda: + + +: Muito satisfatório; + +: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Em relação à secagem, todos os filmes apresentaram-se secos após as 24 horas na câmara climática. Foi detectada dificuldade na remoção dos quatro filmes, sendo que o Filme 10 foi o que apresentou remoção mais fácil e os Filmes 11 e 12 não chegaram a ser removidos e foi difícil manuseá-los. Os Filmes 9 e 10 apresentaram os melhores resultados quanto à avaliação de aparência visual por conta do seu aspecto homogêneo (Figura 4) e também quanto à flexibilidade, enquanto os Filmes 11 e 12, apesar de homogêneos, apresentaram uma flexibilidade exacerbada, com uma textura elástica, corroborando para a dificuldade de manuseá-los. Ainda, o Filme 9 apresentou uma espessura muito fina, enquanto os Filmes 10, 11 e 12 apresentaram espessura semelhante. Devido aos resultados obtidos, nota-se

que o Filme 10 foi o que apresentou os melhores resultados para filmes cujo polímero utilizado foi CMC, enquanto os filmes 11 e 12 foram descartados, devido à dificuldade de manuseá-los.

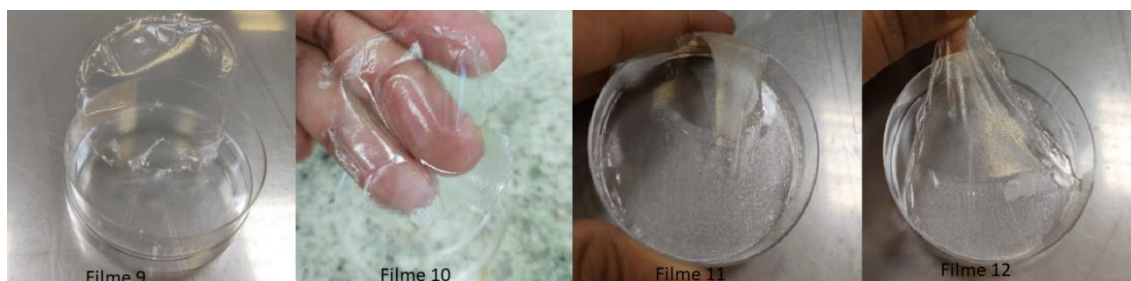


Figura 4: Filmes contendo CMC e glicose em diferentes concentrações (Filme 9: 1% de CMC e 1% de glicose; Filme 10: 1% de CMC, 1% de glicose e 0,4% de propilenoglicol; Filme 11: 1% de CMC e 5% de glicose; e Filme 12: 1% de CMC e 10% de glicose)

Já os filmes de 13 a 16 foram compostos pelo polímero HPMC K100 na concentração 2% e também possuíam glicose em sua composição. Assim como os Filmes 9 e 10, os Filmes 13 e 14 possuíam a menor concentração de glicose (1%), todavia, o Filme 13 não possuía plastificante em sua composição. Os filmes 15 e 16 não apresentavam propilenoglicol mas apresentavam glicose em sua composição nas concentrações de 5% e 10%, respectivamente. Os resultados da caracterização preliminar dos filmes 13 a 16 estão descritos na tabela 5.

Tabela 5: Caracterização preliminar dos filmes 13 a 16

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 13	+++	+++	+++	++	++
Filme 14	+++	++	+++	+++	+++
Filme 15	+++	++	++	++	+++
Filme 16	+	-	-	-	-

Legenda: + + +: Muito satisfatório; + +: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Em relação à secagem, todos os filmes apresentaram aspecto seco após as 24 horas na câmara climática a 30°C, com exceção do Filme 16, que foi deixado para secagem por mais 24 horas em temperatura ambiente na bancada do laboratório, e após o período secou totalmente e, posteriormente, foi levado para a análise dos outros parâmetros. Os quatro filmes apresentaram dificuldade em serem removidos da placa, porém, foi possível remover os Filmes 13, 14 e 15, mas o Filme 16 não, provavelmente em função da elevada concentração de glicose. Ainda, dentre esses, o Filme 14 foi removido mais facilmente quando comparado com os outros. Os filmes 13, 14 e 15 apresentaram homogeneidade quanto ao aspecto visual, já no Filme 16 foi detectada a cristalização da glicose após as 48 horas de secagem (Figura 5). Os resultados obtidos também indicam dificuldade de incorporar glicose em altas concentrações, indicando que a proporção entre polímero e glicose não está adequada.

Os filmes 13, 14 e 15 apresentaram bons resultados quanto à flexibilidade e espessura, sendo que o Filme 14 foi o mais adequado para os objetivos do projeto, já que se observou uma textura bastante flexível e uma menor espessura em comparação aos outros 2. Já no Filme 16, esses parâmetros não puderam ser analisados por conta de o mesmo não ter sido removido da placa de Petri.

Dessa maneira, concluímos que os filmes de HPMC com 1% de glicose apresentaram resultados satisfatórios quanto à caracterização. O Filme 15, que possui 5% de glicose, apresentou-se como a melhor opção dentre os filmes obtidos, uma vez que apresentou secagem adequada, aparência homogênea e boa flexibilidade e espessura, tornando-se o mais interessante por ser aquele com a maior concentração de glicose incorporada (5%). Já o Filme 16 foi descartado devido a incapacidade no manuseio, provavelmente em função da elevada concentração de glicose, como ocorreu com o Filme 12.

A melhor flexibilidade do filme 14 pode ser explicada pela utilização do plastificante propilenoglicol em sua formulação. No estudo de Tedesco (2018), que visava a produção de filmes de desintegração oral, foi utilizado como plastificante o sorbitol na concentração de 40% da porcentagem polimérica e os resultados obtidos evidenciam que utilizar plastificante nessas concentrações resulta em soluções com melhor fluidez e espalhabilidade, além da formação de filmes mais homogêneos,

justificando que a utilização de plastificante nessa concentração é mais satisfatória para a obtenção de filmes de desintegração oral.

Em função dos resultados obtidos, decidimos manter a formulação dos hidrogéis com a presença de propilenoglicol, sendo utilizada na concentração de 40% da porcentagem de polímero.

Os bons resultados apresentados por filmes cuja matriz polimérica é composta por HPMC já foram descritos por Sousa (2016). Neste estudo, a concentração do polímero foi de 4% e também foi utilizado o método *Casting* para a produção, com o auxílio de agitação mecânica. O estudo mostrou que HPMC é uma boa matriz para produção de filmes biodegradáveis, sendo que a concentração de ativos extraídos do resíduo industrial de acerola, o fármaco, foi eficiente até a concentração de 2%, evidenciando a hipótese de que a concentração utilizada em nosso estudo talvez seja maior que a suportada pelo polímero.

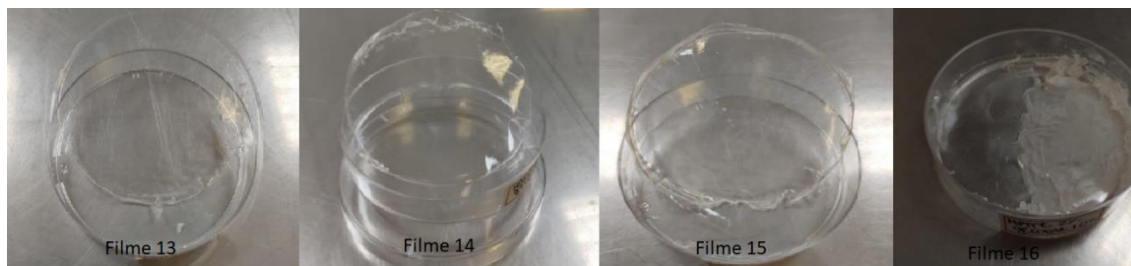


Figura 5: Filmes com HPMC e diversas concentrações do fármaco glicose (Filme 13: 2% de HPMC e 1% de glicose; Filme 14: 2% de HPMC, 1% de glicose e 0,8% de propilenoglicol; Filme 15: 2% de HPMC e 5% de glicose; e Filme 16: 2% de HPMC e 10% de glicose)

A cristalização no Filme 16 provavelmente aconteceu porque a quantidade de glicose utilizada foi maior do que a capacidade de incorporação pelo polímero, principalmente sem a utilização de plastificante, que traria um efeito mais maleável para a matriz polimérica e a mesma conseguiria incorporar mais glicose.

Comparando os resultados dos oito filmes, concluímos que os filmes de HPMC apresentam melhor aspecto visual, mais flexíveis e permitem veiculação de maior quantidade de glicose em relação aos filmes de CMC, uma vez que foi possível incorporar até 5% de glicose. No entanto, para os objetivos do projeto seria mais adequado alcançar maiores concentrações de glicose, no entanto, acima de 5% para

HPMC em 2% e 1% para CMC em 1% a glicose não é incorporada. Além disso, os filmes 10 e 14 foram aqueles que apresentaram melhores resultados gerais quando analisamos todos os parâmetros e estes filmes são os que possuem plastificante em sua composição, evidenciando que este componente é essencial na formulação dos hidrogéis que darão origem aos filmes poliméricos para administração de glicose na mucosa bucal, como previsto pelo estudo de Tedesco (2018).

Sendo assim, na sequência do experimento foram feitos os filmes 17, 18 e 19. O Filme 17 é composto pelo CMC à 2%, glicose à 10% e plastificante. Ele foi realizado na tentativa de obter um resultado melhor do que o Filme 12 (1% de CMC e 10% de Glicose). Para este filme, aumentou-se a concentração de polímero utilizada a fim de se obter uma melhor relação de polímero-glicose, na tentativa de aumentar a concentração de glicose veiculada. Além, disso, esse filme apresenta plastificante em sua composição, que se mostrou indispensável para a obtenção dos filmes.

O Filme 17 secou totalmente após as 24 horas de secagem em câmara climática, porém não foi possível removê-lo da placa. Quanto à sua aparência, ele não apresentou homogeneidade e apresentou muitas bolhas em sua estrutura (Figura 6), o que o torna inviável para o objetivo do projeto. Além disso, devido a impossibilidade de retirá-lo da placa, sua flexibilidade não pode ser analisada, mas sua espessura apresentou bons resultados.

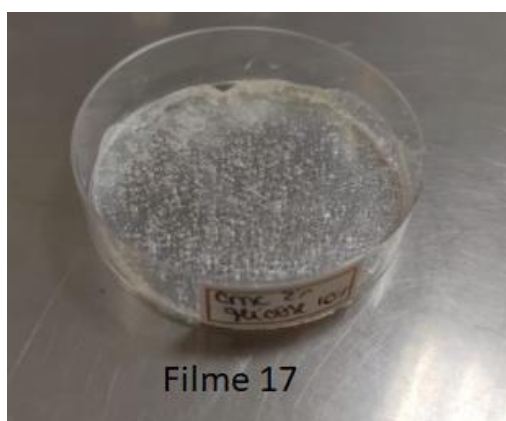


Figura 6: Filme 17, com CMC 2% e Glicose 10%

Para essa proporção (concentração de glicose cinco vezes maior que a concentração de polímero) utilizando o CMC como polímero, a concentração 2% mostrou-se mais interessante, no entanto, ainda inviável, uma vez que formou um

hidrogel muito viscoso, sendo necessário ser acondicionado da placa de Petri com auxílio de uma espátula, uma vez que não havia fluxo. Todavia, ainda encontramos dificuldades para incorporar elevadas concentrações de glicose. Desta forma, hidrogéis formulados com o polímero CMC não suportam 10% de concentração de glicose, sendo que a concentração máxima de glicose que foi possível de ser incorporada foi de 1%.

Já os filmes 18 e 19 foram compostos pelo polímero HPMC K100 na concentração de 2%. Ambos os filmes possuem plastificante em sua composição e as concentrações de glicose testadas foram 10 e 15%, respectivamente, as maiores concentrações testadas até o momento. Os resultados preliminares da caracterização estão descritos na tabela 6.

Tabela 6: Caracterização preliminar dos filmes 18 e 19

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 18	-	+	-	-	+++
Filme 19	-	+	-	-	+++

Legenda: + + +: Muito satisfatório; + +: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Após o período de secagem, ambos os filmes não se apresentavam totalmente secos, provavelmente devido à elevada concentração de glicose, formando uma matriz desta ao invés de matriz polimérica. Foi notada uma grande dificuldade em retirá-los da placa, mas devido a influência da presença de plastificante, foi possível removê-los. Quanto ao aspecto visual, eles não apresentavam homogeneidade, provavelmente por conta da elevada concentração de glicose, implicando na cristalização da glicose após a retirada da câmara climática (Figura 7). Os dois filmes apresentaram resultados desejáveis de espessura, no entanto, não possuíam flexibilidade, o que dificultava o manuseio e, por conseguinte, sua aplicação para o objetivo proposto.

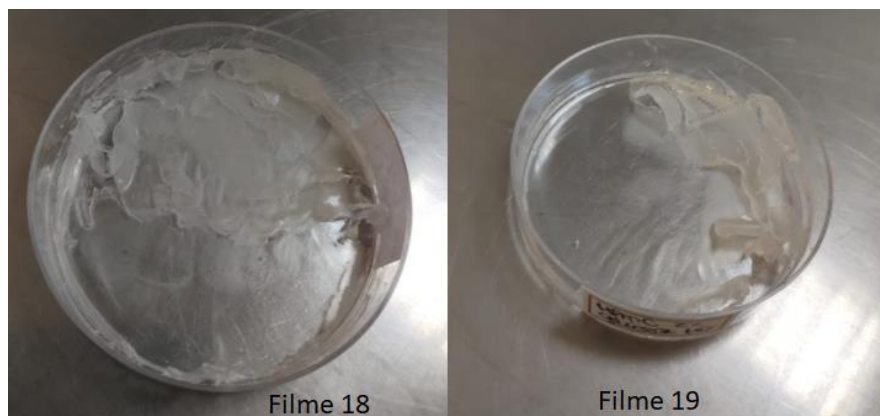


Figura 7: Filmes 18 e 19, com HPMC 2% e 10% e 15% de Glicose, respectivamente

Diante disso, concluímos que 5% é a concentração máxima que os polímeros HPMC K100 conseguem conter para formar filmes poliméricos. Não foi possível obter nenhum filme com 10% de glicose, pois notamos a cristalização da glicose, secagem inadequada ou não foi possível removê-lo da placa.

Apesar da cristalização por causa da elevada concentração de glicose, os filmes 18 e 19 apresentaram resultados mais interessantes para os objetivos do projeto, evidenciando a importância da utilização de plastificante na formulação do hidrogéis que dão origem aos filmes poliméricos.

Estudos recentes mostram que filmes poliméricos não são capazes de incorporar elevadas concentrações de ativos. O estudo de Silva e colaboradores (2017) mostrou que foi possível obter filmes com 7% de lactase utilizando HPMC como polímero. O estudo de Borges e outros colaboradores (2013), por sua vez, evidenciou que foi possível obter um filme de desintegração oral contendo 27,6mg de ácido gálico/g de filme, o que representa uma concentração de 2,76%. Já o estudo de Jovanovic e outros (2021) mostrou que foi possível obter filmes utilizando gelatina como agente polimérico e a concentração do ativo, propranolol hidrocloreto, foi cerca de 4%. Já no estudo realizado por Giordani e outros colaboradores (2012) foi possível obter filmes para administração de ondansetrona para administração na mucosa bucal, no entanto, a concentração utilizada no estudo foi 1,5% de CMC e 0,12% de fármaco. Dessa forma, filmes poliméricos descritos na literatura não apresentam elevadas concentrações de fármaco, corroborando com a hipótese de que a concentração de 10% de glicose é muito alta para obtenção do filme.

Como alternativa para dar sequência aos experimentos de obtenção de filmes poliméricos, decidimos formular filmes com o HPMC E-5, que é um polímero que apresenta menor viscosidade quando comparado com o anterior e, também, possui menor tamanho de partícula, podendo ser adicionado em maiores quantidades na formulação. Nosso objetivo em utilizar este polímero foi para alcançar filmes com maiores concentrações de glicose. Dessa forma, os filmes 20 e 21 foram formulados com a concentração de 4% do polímero HPMC E-5 e concentração de 20 e 25%, respectivamente, de glicose, evidenciando uma concentração mais elevada de polímero e de glicose em relação aos filmes realizados anteriormente. Os resultados da caracterização preliminar dos filmes 20 e 21 estão descritos na tabela 7.

Tabela 7: Caracterização preliminar dos filmes 20 e 21

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 20	+	-	++	-	-
Filme 21	+	-	+	-	-

Legenda: + + +: Muito satisfatório; + +: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Em relação à secagem dos filmes 20 e 21, após as 24 horas na câmara climática, eles aparentaram estar quase totalmente secos e, por isso, decidimos deixá-los mais 24 horas secando em temperatura ambiente na bancada do laboratório, mas nenhuma mudança significativa foi observada. Após as 48 horas, não foi possível removê-los da placa. Quanto à análise da aparência visual, a homogeneidade estava presente no Filme 20, já no Filme 21 detectamos a cristalização do fármaco, por conta da elevada concentração de glicose (Figura 8). Como não puderam ser removidos da placa de Petri, não pudemos avaliar a espessura e flexibilidade dos filmes formados.

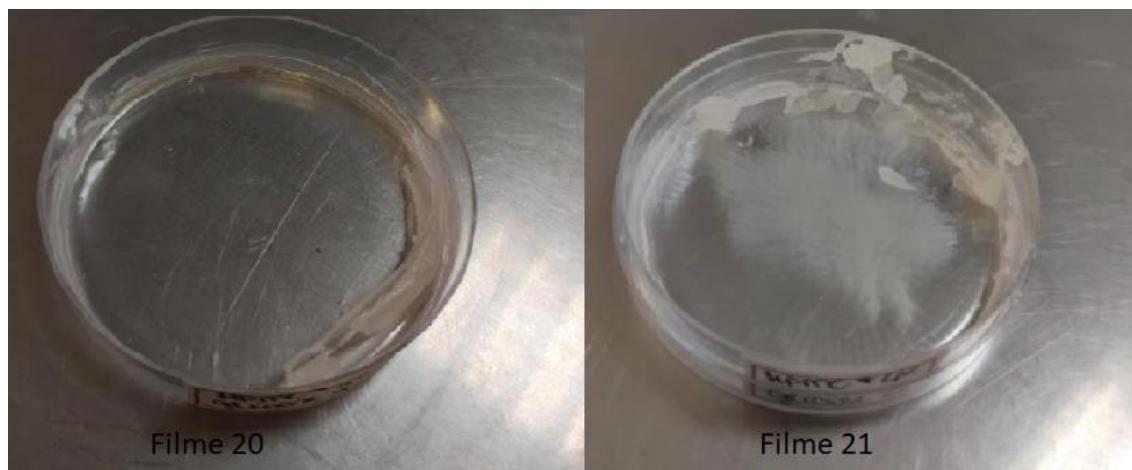


Figura 8: Filmes 20 (4% de HPMC E-5 e 20% de glicose) e Filme 21 (4% de HPMC E-5 e 25% de glicose)

O estudo de Tedesco e outros colaboradores (2016) evidenciou que utilizar elevadas concentrações do polímero HPMC traz propriedades desejadas aos filmes, como alongação, hidrofiliçidade, força bioadesiva e tempo de desintegração. Isso colabora para a hipótese de que a concentração de glicose é muito elevada, gerando uma sobrecarga na matriz polimérica, não conseguindo se aproveitar dos benefícios que utilizar HPMC em concentrações elevadas traz.

Por não conseguir retirar os filmes da placa, os filmes 20 e 21 não mostraram resultados satisfatórios para o objetivo proposto.

Desta forma, os filmes 22 e 23 foram formulados com o intuito de diminuir a proporção entre polímero e glicose, aumentando a concentração de HPMC E-5 para 6% e 8%, respectivamente, mas mantendo a concentração de glicose em 25%, já que nosso objetivo é veicular elevada concentração de glicose. Os resultados da caracterização preliminar dos filmes 22 e 23 estão descritos na tabela 8.

Tabela 8: Caracterização preliminar dos filmes 22 e 23

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 22	+++	-	+++	-	-
Filme 23	+++	-	+++	-	-

Legenda: + + +: Muito satisfatório; + +: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Os filmes 22 e 23 apresentaram-se secos após 24 horas na câmara climática, evidenciando que a menor proporção entre polímero e glicose foi satisfatória. No entanto, ambos não foram totalmente removidos da placa, o que impediu a avaliação dos aspectos de espessura e flexibilidade. Em relação ao aspecto de aparência visual, ambos aparentavam homogeneidade e sem a presença de bolhas, como é possível analisar na Figura 9.

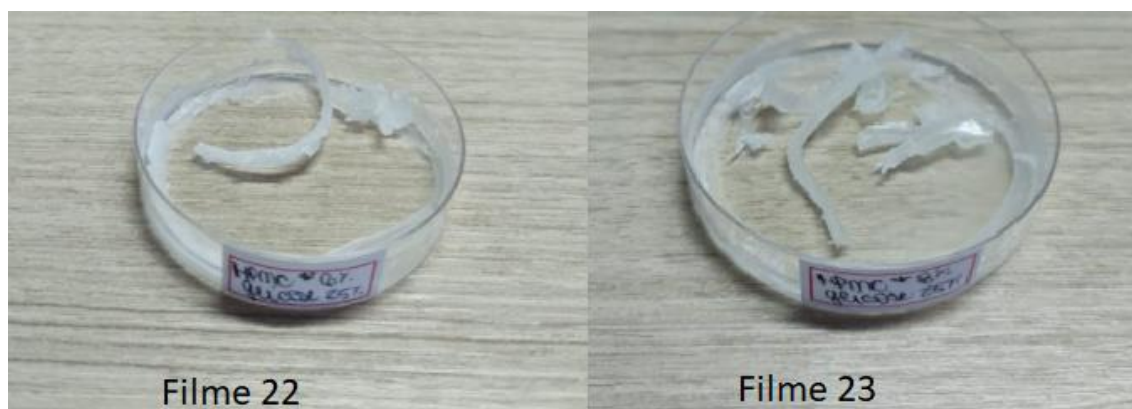


Figura 9: Filme 22 (6% de HPMC E-5 e 25% de glicose) e Filme 23 (8% de HPMC E-5 e 25% de glicose)

Diante desses resultados, resolvemos diminuir novamente a proporção entre polímero e glicose, mas desta vez, diminuindo a concentração de glicose. Sendo assim, os filmes de 24 e 25 foram compostos por HPMC E-5 a 6% com concentrações de 5 e 10% de glicose, respectivamente, e os filmes 26 e 27 por HPMC E-5 a 8%, com as concentrações de glicose também em 5 e 10%. Os resultados preliminares da caracterização dos filmes 24 a 27 estão descritos na tabela 9.

Tabela 9: Caracterização preliminar dos filmes 24 a 27

Filme	Secagem	Remoção da placa	Aparência	Flexibilidade	Espessura
Filme 24	+++	-	++	-	-
Filme 25	+++	-	-	-	-
Filme 26	+++	-	++	-	-
Filme 27	+++	-	-	-	-

Legenda: + + +: Muito satisfatório; + +: Razoavelmente satisfatório; +: Pouco satisfatório; -: Insatisfatório

Em relação à secagem, os quatro filmes estavam secos após as 24 horas na câmara climática. Todavia, não foi possível descolar nenhum dos filmes da placa de Petri, havendo a remoção de placas muito espessas, mas não do filme como um todo. Quanto à aparência, os filmes 24 e 26, por possuírem menor concentração de glicose, apresentaram aspecto homogêneos, já os que possuíam a maior quantidade, os filmes 25 e 27, apresentaram glicose cristalizada em sua estrutura (Figura 10). Por não ser possível remover da placa, o parâmetro de flexibilidade não pode ser analisado. Quanto à espessura, todos os filmes apresentaram placas bastante espessas, mais espessas que o desejado para o objetivo do projeto.

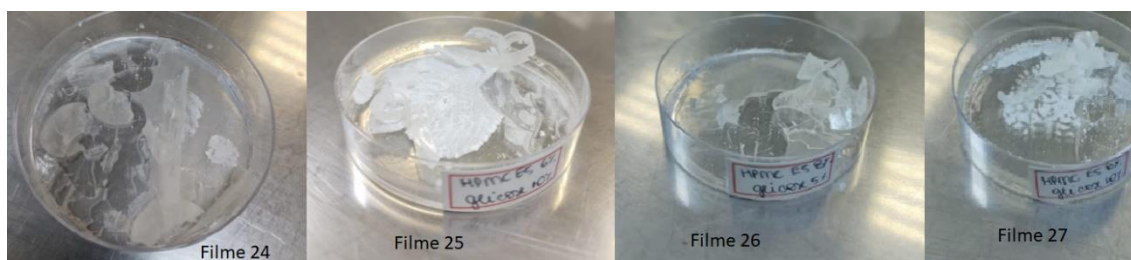


Figura 10: Filme 24 (6% de HPMC E-5 e 5% de glicose), Filme 25 (6% de HPMC E-5 e 10% de glicose), Filme 26 (8% de HPMC E-5 e 5% de glicose) e Filme 27 (8% de HPMC E-5 e 10% de glicose)

Diante desse cenário, por não haver a remoção de nenhum dos filmes de 24 a 27, eles se tornam inviáveis para aplicação na mucosa bucal. Os filmes com menor concentração de glicose apresentaram melhores resultados quanto aos aspectos

analisados, evidenciando que quando a proporção entre polímero e glicose é menor, os resultados obtidos são melhores. No entanto, o objetivo do projeto é um filme com elevada concentração de glicose e isso não ocorre com os mesmos.

O objetivo do projeto era a obtenção de um filme com elevada concentração de glicose. Isso foi baseado no uso do gel de glicose que é administrado em recém-nascidos no tratamento de hipoglicemia. Um filme com glicose traz a vantagem de ficar aderido na mucosa bucal, dispensando a massagem na mucosa dos neonatos, tornando a administração mais vantajosa e com melhor adesão por pacientes de crianças.

A escolha dos polímeros foi baseada nesse gel, que é composto por CMC, e, por isso, testamos este polímero e outros derivados da celulose, uma vez que possuem propriedades semelhantes. No entanto, as principais dificuldades encontradas no trabalho foi a quantidade de glicose que pode ser incorporada no filme.

Em um gel é possível incorporar elevadas concentrações de glicose, uma vez que o gel possui uma grande quantidade de água, que permite a dissolução e retenção da glicose neste veículo. Em um filme, por sua vez, isso não é possível, uma vez que o filme não possui água disponível. Além disso, a glicose é muito hidrofílica e retém água, dificultando a secagem do filme, resultando na cristalização da glicose.

Este estudo foi desenvolvido para verificar a quantidade máxima de glicose que poderia ser veiculada na forma de filmes, a fim de avaliar a viabilidade desta forma farmacêutica para esta finalidade. A proposta de um filme que dissolva rapidamente na boca pode facilitar a administração de glicose na mucosa bucal nos casos de hipoglicemia neonatal, sem a necessidade de massagem do gel e evitando o risco de engasgo. No entanto, para isso, é necessário que a forma de filme seja capaz de oferecer uma dose suficiente de glicose por área.

A dose de glicose administrada na forma de filmes poliméricos pode ser modulada pela área do filme. Quanto maior a área do filme que será administrado, maior será a dose.

Considerando o uso do gel de glicose Glucogel® (40% de glicose) no estudo Sugar Babies Trials, foi utilizado um intervalo de dose de 200 a 400 mg de glicose/kg de peso, para o tratamento de hipoglicemia neonatal, apresentando bons resultados. Esse intervalo de dose corresponde a 1g a 2g de gel/kg de peso. De acordo com essa

dose e considerando um bebê de 2,0kg, a quantidade de glicose necessária seria de 400 a 800 mg de glicose. Para bebês com 1,5kg e 1,0kg, as doses recomendadas variam no intervalo variam no intervalo de 300 a 600 e 200 a 400 mg de glicose, respectivamente. Neste trabalho, não foi possível obter filmes capazes de oferecer esta quantidade de glicose.

Considerando a maior concentração de glicose obtida (5% de glicose) a quantidade total de glicose no filme foi de 500 mg distribuídos na área total do filme 24cm², o que representa 21mg/cm².

Como citado anteriormente, a dose de fármaco administrada na forma de um filme depende do teor de fármaco no filme e da área administrada. Assim, a dose pode ser aumentada como o aumento no teor do fármaco ou aumento da área administrada. No entanto, para os filmes contendo 1% ou 5% de glicose obtidos nesse estudo, nenhuma destas estratégias é viável, uma vez que o filme não consegue veicular quantidades elevadas de glicose e a área necessária para administrar a dose recomendada para bebês de 1 a 2 kg seria muito grande.

Em filmes não é possível utilizar a dose utilizada no gel, uma vez que o gel apresenta água em sua composição que permite a solubilização da glicose e, com isso, uma maior concentração da mesma na formulação, o que não acontece com os filmes. Sendo assim, era esperado que os filmes não suportassem altas concentrações de glicose, no entanto, esperávamos conseguir concentrações maiores do que as obtidas, já que a concentração obtida ainda consideramos baixa para o tratamento de hipoglicemia neonatal, o que fica evidenciado por estes cálculos. Todavia, esses filmes podem ser sugeridos não para o tratamento de hipoglicemia neonatal, mas sim para serem utilizados para pequenos ajustes de glicemia no dia a dia de outros pacientes diabéticos.

5 - CONCLUSÃO:

Filmes são formas farmacêuticas adequadas para a mucosa bucal, porém, são capazes de incorporar pequenas quantidades de fármaco. Mesmo assim, tentamos produzir filmes com elevadas concentrações de glicose. Dessa forma, a quantidade

máxima de glicose suportada foi 1% quando utilizamos CMC como polímero e 5% quando o HPMC foi utilizado.

A presença de propilenoglicol, que atuou como plastificante nas formulações, trouxe resultados satisfatórios nos filmes, tornando indispensável a adição destes em formulações de filmes poliméricos.

Para os polímeros CMC e HPMC, a concentração de 10% de glicose não foi suportada. A elevada concentração de glicose atrapalha o processo de secagem, remoção da placa, flexibilidade e, por conseguinte, de obtenção do filme polimérico.

As formulações com o polímero HPMC E-5, por sua vez, apresentou resultados interessantes pois permitiu a formulação de hidrogéis com maiores concentrações de polímero, o que implica na formação de uma rede polimérica que consegue suportar uma carga maior de glicose. No entanto, nenhuma formulação apresentou resultados satisfatórios.

6 - PERSPECTIVAS FUTURAS:

Como indicação para trabalhos futuros, recomenda-se a formulação de hidrogéis que apresentem tanto o CMC quanto o HPMC em sua composição, como uma forma de aproveitar as melhores propriedades físico-químicas de cada um deles, como acontece nos estudos de LOPES (2013) e TEDESCO (2018).

Além disso, muitos estudos mostram resultados satisfatórios para a formulação de filmes a partir da utilização de quitosana como polímero. A quitosana é um polímero altamente hidrofílico, renovável, biodegradável, que apresenta sensibilidade ao pH, biocompatibilidade e baixa toxicidade. Desta forma, torna-se interessante a realização de testes com este composto. (CHAGAS, 2012; LARANJEIRA E FÁVERE, 2020; LIMA, 2010; MATOS et al, 2020; SOUZA, 2016).

Por fim, recomenda-se utilizar outros plastificantes na formulação do filme. Polipropilenoglicol, sorbitol e glicerol são alguns compostos comumente utilizados como plastificante na preparação de hidrogéis e filmes poliméricos. (ELBADAWI et al, 2021; GHARDEMAZI et al, 2019; TEDESCO, 2018).

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **Eur J Pharm Biopharm.** v. 71, n. 3, p. 505-518, 2009.

BARBER, R. L.; EKIN, A. E.; SIVAKUMAR, P.; HOWARD, K.; O'SULLIVAN, T. Glucose gel as a potential alternative treatment to infant formula for neonatal hypoglycaemia in Australia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, p. 19, 2018.

BORGES, Josiane Gonçalves. Development and characterization of orally-disintegrating films for própolis delivery. **Ciênc, Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 33m supl. 1, p. 28-33, Feb. 2013. Available from http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612013000500005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 10 de agosto de 2022.

BRUSCHI, M. L.; DE FREITAS, O. Oral Bioadhesive Drug Delivery Systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, n. 3, p. 293-310, 2005.

CAON, Thiago. **Padronização do modelo de difusão ex vivo da câmara de Franz para estudos de permeabilidade e permeação de fármacos adjuvantes, através das mucosas bucal, esofágicas e da pele de suínos.** Tese (Mestrado em Biotecnologia). Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

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

CHAGAS, Gabriela Ramos. **Desenvolvimento de um hidrogel de quitosana como método alternativo à produção de hidrogéis comerciais.** 2012. Trabalho de

conclusão de curso. Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

COUTO, Renê Oliveira do. **Desenvolvimento de filmes mucoadesivos para liberação de fármacos anestésicos na cavidade bucal**. 2015. Tese (Doutorado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

ELBADAWI M., NIKJOO D., GUSTAFSSON T., GAISFORD S., BASIT A.W. Pressure-assisted microsyringe 3D printing of oral films based on pullulan and hydroxypropyl methylcellulose. **Int J Pharm**. 2021 Feb 15;595:120197. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120197. Epub 2021 Jan 22

GALIANO, F.; MANCUSO, R.; GUZZO, M. G. et al. New Polymeric Films with Antibacterial Activity Obtained by UV-induced Copolymerization of Acryloyloxyalkyltriethylammonium Salts with 2-Hydroethyl Methacrylate. **Int J Mol Sci**. v. 20, n. 11, p. 2696, 2019.

GHARDEMAZI R., HAMDIPOUR S., SADEGHI K. GHADERMAZI R., KHOSROSHAHI A. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose—A review. **Food Sci Nutr**. 2019;7:3363–3377. 10.1002/fsn3.1206

GHOSH A.; BANERJEE I.; MORRIS, A.A.M. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. **Arch Dis Child**. 2016 Jun;101(6):575-580. doi: 10.1136/archdischild-2015-308337. Epub 2015 Dec 30.

GIORDANI B., ABRUZZO A., PRATA C., NICOLETTA F.P., DALENA F., CERCHIARA T., LUPPI B., BUGUCCI F. Ondansetron buccal administration for paediatric use: A comparison between films and wafers. **Int J Pharm**. 2020 Apr 30;580:119228. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119228. Epub 2020 Mar 14.

HARRIS, D. L.; WESTON, P. J.; SIGNAL, M; CHASE, J. G.; HARDING, J. E. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 382, n. 9910, p. 2077-2083, 2013.

JOVANOVIĆ M., TOMIĆ N., CVIJIĆ S., SOTJANOVIĆ D., IBRIĆ S., USKOKOVIĆ P. Mucoadhesive Gelatin Buccal Films with Propranolol Hydrochloride: Evaluation of Mechanical, Mucoadhesive, and Biopharmaceutical Properties. **Pharmaceutics**. 2021;13(2):273. Published 2021 Feb 18. doi:10.3390/pharmaceutics13020273

LANDOVÁ, H.; DANĚK, Z.; GAJDZIOK, J.; VETCHÝ, D.; STEMBÍREK, J. Mucoadhesive films as perspective oral dosage form. **Ceska Slov Farm**. v. 62, n. 1, p. 4-11, 2013.

LARANJEIRA, M.C.M.; FÁVERE, V.T. Quitosana: Biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**. v. 32, n. 3, 672-678. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/zMQsDMRnPPXXbBFWbsSspzs/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 de Julho de 2022.

LI, X. Q.; YE, Z. M.; WANG, J. B.; et al. Filmes bucais mucoadesivos de tramadol para o controle eficaz da dor [Mucoadhesive buccal films of tramadol for effective pain management]. **Rev Bras Anestesiol**. v. 67, n. 3, p. 231-237, 2017.

LIMA, R.S.C. **Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos: quitosana / insulina**. 2010. 112 f. Tese (Doutorado em Engenharia de Processo) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos, Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2010.

LOPES, Daiane Tenor. **Preparação e caracterização de filmes poliméricos mucoadesivos com potencial de uso para o tratamento de mucosite aguda**

induzida por quimioterapia e radioterapia. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de Sorocaba, 2013.

MATOS, T.N.; LOPES, F.M.; SIGNINI, R. Uso de quitosana aplicada à liberação controlada de fármacos: Uma revisão sistemática. **Revista Virtual de Química.** v. 12, n. 3. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/RVq190520-a2.pdf>. Acesso em: 22 de Julho de 2022.

MONTENEGRO-NICOLINI, M.; MORALES, J.O. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. **AAPS PharmSciTech.** 2017 Jan 1;18(1):3-14. doi: 10.1208/s12249-016-0525-z. Epub 2016 Apr 15.

MORALES J. O.; BRAYDEN D. J. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles. **Curr Opin Pharmacol.** v. 36, p. 22-28, 2017.

MORALES J. O.; MCCONVILLE, J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. **Eur J Pharm Biopharm.** v. 77, n. 2, p. 187-199, 2011.

NELSON, David L; COX, Michael M.; Lehninger - **Princípios de Bioquímica.** 4 ed. São Paulo: Savier, 2006.

NEWNAM, K. M.; BUNCH, M. Glucose gel as a treatment strategy for transient neonatal hypoglycaemia. **Advances in Neonatal Care,** v. 17, n. 6, p. 470-477, 2017.

PATEL, V. F.; LIU, F.; BROWN, M. B. Advances in oral transmucosal drug delivery. **Journal of Controlled Release,** v. 153, n; 2, p. 106-116, 2011.

PATHER, S. I.; RATHBONE, M. J.; SENEL, S. Current status and the future of buccal drug delivery systems. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 5, n. 5, p. 531-542, 2008.

RODRIGUES, Elisa - **Os significados da prática da terapia intravenosa em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Rio de Janeiro** vol. 44, n. 4, out./dez., 2008 <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n4/v44n4a14.pdf>

SHAH P.; RAHMAN S.A; DEMIRBILEK H.; GÜEMES M.; HUSSAIN K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. **Lancet Diabetes Endocrinol.** 2017 Sep;5(9):729-742. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30323-0. Epub 2016 Dec 1.

SILVA, H.R.P.; GARCIA, V.A.; SILVA, C. **Filmes de desintegração oral: uma nova forma para administração de lactase.** Departamento de Tecnologia e Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Umuarama, Paraná, 2017.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipoglicemia Neonatal. 2022. Disponível em: <https://www.sbp.com.br>. Acesso em 23 de Julho de 2022.

SOUSA, Romildo Santos de. **Influência da concentração de óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis*) nas propriedades de filmes à base de Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).** Tese (Mestrado em Engenharia de Alimentos). Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

SOUZA, Taís Andrade Dias de. **Hidrogel de quitosana em diferentes graus de desatilação na cicatrização de feridas cutâneas de ratas diabéticas.** Tese (Doutorado em Ciência Animal). Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.

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

TEDESCO M.P.; MONACO-LOUREÇO, C.A.; CARVALHO, R.A. Gelatin/hydroxypropyl methylcellulose matrices - Polymer interactions approach for oral disintegrating films. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016 Dec 1;69:668-74. doi: 10.1016/j.msec.2016.07.023. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27612760.

UDDIN, M. N.; ALLON, A.; RONI, M. A.; KOUZI, S. Overview and Future Potential of Fast Dissolving Buccal Films as Drug Delivery System for Vaccines. **J Pharm Pharm Sci.** v. 22, n. 1, p. 388-406, 2019.

VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. **Aplicações farmacêuticas de polímeros.** Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais e Departamento de Produtos Farmacêuticos, Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0104-14282010005000009>

WESTON, P. J.; HARRIS, D. L.; BATTIN, M.; BROWN, J.; HEGARTY, J. E.; HARDING, J.E. Oral dextrose gel for treatment of hypoglycaemia in newborn infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], 2016, May 4 (5).

ZAMAN, M.; HANIF, M.; SHAHERYAR, Z. A. Development of Tizanidine HCl-Meloxicam loaded mucoadhesive buccal films: In-vitro and in-vivo evaluation. **PLoS One.** 2018.

ZHANG, H.; ZHANG J.; STREISAND, J.B. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:9:661-80