

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**PAULO JOSÉ LOPES CÂNDIDO DA SILVA**

**Desenvolvimento de filmes orodispersíveis contendo diferentes insumos farmacêuticos ativos: controle de qualidade e estudos de estabilidade**

**Juiz de Fora  
2019**

**Paulo José Lopes Cândido da Silva**

**Desenvolvimento de filmes orodispersíveis contendo diferentes insumos farmacêuticos ativos: controle de qualidade e estudos de estabilidade.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do programa de Pós-graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Saúde.

Orientador: Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão

Co-orientador: Dr Hudson Caetano Polonini

**Juiz de Fora**

**2019**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo autor.

Silva, Paulo José Lopes Cândido da.

Desenvolvimento de filmes orodispersíveis contendo diferentes insumos farmacêuticos ativos: controle de qualidade e estudos de estabilidade.:  
Normatização pela ABNT. / Paulo José Lopes Cândido da Silva. -- 2019.

93 p. : il.

Orientador: Marcos Antônio Fernandes Brandão Coorientador: Hudson  
Caetano Polonini

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora,  
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2019.

1. Filmes orodispersíveis. 2. Inovação. 3. Estabilidade. 4. Controle de  
qualidade. I. Brandão, Marcos Antônio Fernandes, orient. II. Polonini, Hudson  
Caetano, coorient. III. Título.

**Paulo José Lopes Cândido da Silva**

**Desenvolvimento de filmes orodispersíveis contendo diferentes insumos farmacêuticos ativos: controle de qualidade e estudos de estabilidade**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do programa de Pós-graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Saúde.

Aprovado em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão - Orientador/Presidente da Banca  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Hudson Caetano Polonini - Co-orientador  
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

---

Profª Drª Nádia Rezende Barbosa Raposo  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. César Augusto Caneschi  
Universidade Presidente Antônio Carlos – Campos Ubá

*“Os lamentos de ontem e o medo de  
amanhã são dois ladrões que nos  
roubam a magia do agora.”*

*Provérbio Amish*

*“O que verdadeiramente somos é aquilo  
que o impossível cria em nós.”*

*Clarice Lispector*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida.

Agradeço ao Professor Doutor Marcos Brandão pela oportunidade de desenvolver este trabalho, pelas orientações e pelo apoio sem os quais não seria possível o desenvolvimento do presente projeto. Obrigado pela oportunidade de desenvolver meu lado profissional e acadêmico, agregando conhecimentos práticos e teóricos durante todas as atividades realizadas.

Ao meu querido co-orientador, Professor Doutor Hudson Polonini, um presente que recebi durante a graduação, que além de professor, orientador e chefe, se tornou um grande amigo para a vida e um grande incentivador. Muito obrigado pela colaboração, compreensão, puxões de orelha e risadas durante o trabalho desenvolvido.

À Professora Doutora Nádia Raposo, pela dedicação ao ensino e à pesquisa, pelas orientações, apoio por possibilitar a minha participação no Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) desde a graduação, permitindo que minha formação técnica fosse ainda mais ampla.

Ao Doutor Anderson Ferreira, pela dedicação à pesquisa na área farmacêutica e por possibilitar assim a existência deste trabalho.

Aos meus professores da graduação e agora amigos, nominalmente representados pelo Professor Urias Vaz, que foi companheiro durante as aulas práticas de Química Farmacêutica durante estes semestres e foi amigo e companheiro durante vários momentos.

Aos amigos da Ortofarma (Carol, Sharlene, Fernando, Silvana, Edson, Murilo, Victor e todos os estagiários que passaram pelo FQII durante o tempo que estive presente); ao Adelino por me ensinar bastante sobre a prática na manipulação dos filmes; a todos os amigos dos outros laboratórios pela ajuda e pelas risadas nos corredores; às verdinhas pela simpatia de sempre, principalmente à tia Rosa, fã número um de laranja; aos amigos do ADM, que foram companhia diária durante os anos de estágio.

Um agradecimento especial a todos os amigos do NIQUA pelo apoio, auxílio nas análises e pelas conversas sobre todas as coisas: Laura, Polly, José, Hanny, Mônica, Cris, Érika, Roberta, Débora, José Márcio, Lorena e outros que posso ter esquecido de citar mas que foram importantes durante esta etapa.

Aos meus valorosos pais, Isabel e Expedito pela oportunidade do estudo e por acreditarem em mim sempre, me apoiando em todos os momentos. Agradeço às minhas irmãs Simone e Sabrina pela compreensão e ajuda nos momentos necessários.

Agradeço aos meus amigos, tanto os de longa data quanto os recentes, pela alegria compartilhada, o incentivo para continuar, as risadas sobre todas as situações vividas e o companheirismo de sempre. Em especial, agradeço nominalmente, representando todos à Bárbara, Beatriz, Joseani, Rhebeca, Paulo, Matheus, Davidson, Bruno e Vinicius por todo apoio sempre.

Por fim, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo.

## RESUMO

A adesão ao tratamento terapêutico é uma questão chave que pode ser aumentada através da utilização de formas farmacêuticas adequadas à população que será tratada. Outro fator que corrobora com a adesão ao tratamento é a sua individualização, quando o esquema é centrado no paciente e o medicamento é adequado às suas necessidades. Com isto, tem-se a escolha de formas farmacêuticas inovadoras como o filme orodispersível, cuja praticidade de utilização pode ser um fator favorável para a adesão dos pacientes. Os filmes orodispersíveis são uma forma farmacêutica sólida destinada à rápida liberação e absorção, com ação local ou sistêmica de insumos farmacêuticos ativos (IFAs). Estes filmes são constituídos por polímeros hidrossolúveis que ao serem administrados, se aderem às mucosas da cavidade bucal, se hidratam e se dissolvem rapidamente sem a necessidade de administração concomitante de água ou mastigação do filme. O objetivo deste trabalho foi desenvolver filmes orodispersíveis contendo: 5-hidroxitriptofano (50 mg); bromoprida (5 mg); coenzima Q10 (20 mg); hidroxizina (25 mg); melatonina (3 mg); resveratrol (5 mg); tadalafila (10 mg); vitamina B12 (1 mg); ou vitamina D3 (2000 UI). Estes filmes foram analisados em relação à variação do peso, à velocidade de desintegração, à uniformidade de conteúdo e à estabilidade de seu teor e de suas características organolépticas, sendo armazenados em temperatura ambiente. Os filmes foram manipulados, pesados e analisados para averiguação da uniformidade de conteúdo e a manutenção do teor por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) nos tempos: inicial (T = 0), 7 dias (T = 7), 14 dias (T = 14), 30 dias (T = 30), 60 dias (T = 60), 90 dias (T = 90), 120 dias (T = 120), 150 dias (T = 150) e 180 dias (T=180). Os filmes contendo cada um dos IFAs avaliados demonstraram-se adequados em relação à variação de peso, e a média das variações de peso dos nove filmes igual a 109,1 mg. A velocidade de desintegração da forma farmacêutica mostrou-se conforme aos padrões estabelecidos pela literatura, sendo a média das velocidades igual a 46,94 segundos. A porcentagem de recuperação dos IFAs nos filmes, que deve estar compreendida entre 90 e 110%, indicou a estabilidade dos produtos finais (IFA + veículo) em temperatura ambiente como: 30 dias para hidroxizina, 90 dias para a vitamina D3, 150 dias para 5-HTP e 180 dias para bromoprida, coenzima Q10, melatonina, resveratrol, tadalafila e vitamina B12. A manutenção das características organolépticas equivaleu à manutenção do teor. O controle de qualidade realizado nos filmes orodispersíveis demonstram que a forma farmacêutica encontra-se em conformidade com os padrões estipulados pelas agências regulatórias.

**Palavras-chave:** Filmes orodispersíveis; inovação; estabilidade; controle de qualidade.

## ABSTRACT

Adherence to therapeutic treatment is a key issue that can be increased through the use of dosage forms appropriate to the population to be treated. Another factor that corroborates adherence to treatment is its individualization, when the regimen is patient-centered and the drug is appropriate to their needs. With this, we have the choice of innovative pharmaceutical forms such as orodispersible film, whose practicality of use may be a favorable factor for patient compliance. Orodispersible films are a solid pharmaceutical form intended for rapid release and absorption, with local or systemic action of active pharmaceutical ingredients (IFAs). These films are made up of water-soluble polymers that, when administered, adhere to the mucosa of the oral cavity, hydrate and dissolve rapidly without the need for concomitant water administration or chewing of the film. The objective of this work was to develop orodispersible films containing: 5-hydroxytryptophan (50 mg); bromopride (5 mg); coenzyme Q10 (20 mg); hydroxyzine (25 mg); melatonin (3 mg); resveratrol (5 mg); tadalafil (10 mg); vitamin B12 (1 mg); or vitamin D3 (2000 IU). These films were analyzed for weight variation, disintegration speed, content uniformity and stability of content and organoleptic characteristics and stored at room temperature. The films were manipulated, weighed and analyzed for content uniformity and content maintenance by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) at times: initial (T = 0), 7 days (T = 7), 14 days (T = 14), 30 days (T = 30), 60 days (T = 60), 90 days (T = 90), 120 days (T = 120), 150 days (T = 150) and 180 days (T = 180). The films containing each of the evaluated IFAs were adequate in relation to the weight variation, and the average weight variation of the nine films equal to 109.1 mg. The disintegration velocity of the pharmaceutical form was in accordance with the standards established in the literature, with the average velocity being 46.94 seconds. The recovery percentage of the IFAs in the films, which should be between 90 and 110%, indicated the stability of the final products (IFA + vehicle) at room temperature as: 30 days for hydroxyzine, 90 days for vitamin D3, 150 days for 5-HTP and 180 days for bromopride, coenzyme Q10, melatonin, resveratrol, tadalafil and vitamin B12. Maintaining organoleptic characteristics was equivalent to maintaining the content. The quality control performed on orodispersible films shows that the pharmaceutical form complies with the standards set by regulatory agencies.

**Keywords:** Orodispersible films; innovation; stability; quality control.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Filme orodispersível de camada simples, com o fármaco disperso.....	23
Figura 2: Filme orodispersível com múltiplas camadas, demonstrando a composição de cada camada.....	24
Figura 3: Dispositivo laminador utilizado na obtenção de filmes poliméricos.....	32
Figura 4: Detalhamento do processo de laminação.....	47
Figura 5: Filmes com diferentes IFAs incorporados, no tempo inicial do estudo.....	67
Figura 6: Filme inerte e filme de hidroxizina no tempo inicial, sem alteração e filme de hidroxizina com alteração da cor aos 60 dias de estudo.....	69
Figura 7: Curva de estabilidade de filmes contendo 5-hidroxitriptofano.....	70
Figura 8: Curva de estabilidade de filmes contendo bromoprida.....	71
Figura 9: Curva de estabilidade de filmes contendo coenzima Q10.....	72
Figura 10: Curva de estabilidade de filmes contendo hidroxizina.....	74
Figura 11: Curva de estabilidade de filmes contendo melatonina.....	75
Figura 12: Curva de estabilidade de filmes contendo resveratrol.....	76
Figura 13: Curva de estabilidade de filmes contendo tadalafila.....	78
Figura 14: Curva de estabilidade de filmes contendo vitamina B12.....	79
Figura 15: Curva de estabilidade de filmes contendo vitamina D3.....	80

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Formas farmacêuticas orais usuais descritas pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.....	21
Tabela 2 - Classes terapêuticas candidatas à utilização em filmes e exemplos de fármacos com as características desejáveis.....	25
Tabela 3 - Composição básica de filmes, assim como exemplo de substâncias que podem ser utilizadas e sua proporção em relação à formulação final.....	30
Tabela 4 - Formulação quantitativa do veículo base para filmes utilizado, assim como a função dos mesmos na formulação.....	45
Tabela 5 - Concentração de ativo por filme em mg definida para o estudo.....	46
Tabela 6 - Condições cromatográficas utilizadas na avaliação de cada IFA, assim como a referência de onde o método foi retirado.....	51
Tabela 7: Resultados dos testes de variação do peso realizados nos filmes.....	55
Tabela 8: Tempo de desintegração dos filmes em segundos.....	56
Tabela 9: Uniformidade de conteúdo dos filmes de 5-hidroxitriptofano, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	58
Tabela 10: Uniformidade de conteúdo dos filmes de bromoprida, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	59
Tabela 11: Uniformidade de conteúdo dos filmes de coenzima Q10, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	60
Tabela 12: Uniformidade de conteúdo dos filmes de hidroxizina, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	61
Tabela 13: Uniformidade de conteúdo dos filmes de melatonina, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	62
Tabela 14: Uniformidade de conteúdo dos filmes de resveratrol, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	63

Tabela 15: Uniformidade de conteúdo dos filmes de tadalafila, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	64
Tabela 16: Uniformidade de conteúdo dos filmes de vitamina B12, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	65
Tabela 17: Uniformidade de conteúdo dos filmes de vitamina D3, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
µg	Micrograma
µm	Micrômetro
5-HTP	5-Hidroxitriptofano
ADN	Ácido desoxirribonucleico
C.V.	Coeficiente de variação
CoQ10	Coenzima Q10
DE	Disfunção erétil
EROS	Espécies reativas de oxigênio
ES	Extrato seco
FF	Formas farmacêuticas
FM	Fase móvel
g	Gramas
HPB	Hiperplasia prostática benigna
IFA	Insumo farmacêutico ativo
LDL	Lipídeo de baixa densidade (do inglês <i>Low Density Lipid</i> )
M	Molar
m/m	Massa/massa
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
nm	Nanômetro
°C	Graus célsius
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
PEG	Polietilenoglicol
pH	Potencial hidrogeniônico
POP	Procedimento operacional padrão
qs	Quantidade suficiente
qsp	Quantidade suficiente para
RUV	Radiação ultravioleta

SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tempo
TGI	Trato gastrintestinal
UC	Uniformidade de conteúdo
UI	Unidade internacional
UV	Ultravioleta
v/v	Volume/volume
Vis	Visível
VO	Via oral
VS	Via sublingual

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
2.1 ADESÃO TERAPÊUTICA .....	19
2.2 FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO ORAL .....	21
2.3 FILME ORODISPERSÍVEL .....	22
<b>2.3.1 Vantagens e desvantagens dos filmes orodispersíveis</b> .....	27
<b>2.3.2 Composição ideal dos filmes orodispersíveis</b> .....	28
<b>2.3.3 Formas de obtenção dos filmes orodispersíveis</b> .....	32
2.3.3.1 <i>Método de moldagem e secagem</i> .....	32
2.3.3.2 <i>Método de extrusão</i> .....	33
2.3.3.3 <i>Método de rolagem ou rotação em cilindros</i> .....	33
2.4 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS ESCOLHIDOS PARA O ESTUDO.....	34
<b>2.4.1 5-Hidroxitriptofano (5-HTP)</b> .....	34
<b>2.4.2 Bromoprida</b> .....	35
<b>2.4.3 Coenzima Q10</b> .....	35
<b>2.4.4 Hidroxizina</b> .....	36
<b>2.4.5 Melatonina</b> .....	37
<b>2.4.6 Resveratrol</b> .....	38
<b>2.4.7 Tadalafila</b> .....	39
<b>2.4.8 Vitamina B12</b> .....	40
<b>2.4.9 Vitamina D3</b> .....	41
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	43
<b>3.1 GERAL</b> .....	43
<b>3.2 ESPECÍFICOS</b> .....	43
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	44
4.1 MATERIAIS UTILIZADOS .....	44
<b>4.1.1 Reagentes e equipamentos</b> .....	44
4.2 MANIPULAÇÃO DOS FILMES.....	44
<b>4.2.1 Formulação base para filmes</b> .....	45
<b>4.2.2 Concentração de cada IFA</b> .....	46
<b>4.2.3 Procedimento de preparo dos filmes</b> .....	47
4.3 VARIAÇÃO DE PESO .....	48

4.4 DESINTEGRAÇÃO .....	48
4.5 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO .....	49
<b>4.5.1 Condições cromatográficas .....</b>	<b>50</b>
4.6 ESTABILIDADE.....	53
<b>4.6.1 Doseamento .....</b>	<b>53</b>
<b>4.6.2 Propriedades organolépticas .....</b>	<b>54</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
5.1 VARIAÇÃO DE PESO .....	55
5.3 DESINTEGRAÇÃO .....	56
5.4 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO .....	57
<b>5.4.1 5-Hidroxitriptofano .....</b>	<b>58</b>
<b>5.4.2 Bromoprida .....</b>	<b>59</b>
<b>5.4.3 Coenzima Q10.....</b>	<b>60</b>
<b>5.4.4 Hidroxizina .....</b>	<b>61</b>
<b>5.4.5 Melatonina.....</b>	<b>62</b>
<b>5.4.6 Resveratrol.....</b>	<b>63</b>
<b>5.4.7 Tadalafila.....</b>	<b>64</b>
<b>5.4.8 Vitamina B12.....</b>	<b>65</b>
<b>5.4.9 Vitamina D3.....</b>	<b>66</b>
5.5 ESTABILIDADE.....	67
<b>5.5.1 Propriedades organolépticas .....</b>	<b>67</b>
<b>5.5.2 Doseamento .....</b>	<b>69</b>
<i>5.5.2.1 5- Hidroxitriptofano .....</i>	<i>70</i>
<i>5.5.2.2 Bromoprida .....</i>	<i>71</i>
<i>5.5.2.3 Coenzima Q10 .....</i>	<i>72</i>
<i>5.5.2.4 Hidroxizina.....</i>	<i>73</i>
<i>5.5.2.5 Melatonina.....</i>	<i>75</i>
<i>5.5.2.6 Resveratrol .....</i>	<i>76</i>
<i>5.5.2.7 Tadalafila.....</i>	<i>77</i>
<i>5.5.2.8 Vitamina B12 .....</i>	<i>78</i>
<i>5.5.2.9 Vitamina D3.....</i>	<i>79</i>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>82</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>83</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A adesão ao tratamento medicamentoso é um fenômeno amplo, com dimensões socioculturais que abrangem o estilo de vida do paciente, os serviços de saúde que o mesmo dispõe e a atuação do profissional de saúde (FREITAS, NIELSON e PORTO, 2015). Com isto, a aderência ao tratamento (sinonímia para adesão ao tratamento) se mostra distinta nos diferentes seguimentos da sociedade, com base na condição financeira, hábitos de vida, localização geográfica e infraestrutura do sistema de saúde local (REMONDI, CABRERA e SOUZA, 2014).

A taxa de adesão ao tratamento pode ser incrementada com a utilização de um esquema terapêutico centrado no paciente. A forma farmacêutica (FF) utilizada deve ser adequada à sintomatologia, ao efeito desejado pelo médico ao prescrever o fármaco e deve ser de fácil acesso ao paciente (REMONDI, CABRERA e SOUZA, 2014). Administrações de fármacos cujas FF sejam invasivas, promovam algum tipo de desconforto ou reações adversas indesejadas devem ser repensadas. A disfagia ou dificuldade de deglutição são sintomáticas mais prevalentes em idosos e crianças e são considerados fatores importantes na não adesão ao tratamento (FREITAS, NIELSON e PORTO, 2015; DA SILVA AMARAL *et al.*, 2019). Pacientes não colaborativos (psiquiátricos, acamados e/ou com alguma debilitação) também necessitam de administração diferenciada (REMONDI, CABRERA e SOUZA, 2014).

Em busca de uma melhor adesão ao tratamento e conseqüente melhora do quadro apresentado pelo paciente, vias alternativas para a administração de fármacos vêm sendo implementadas e aplicadas em substituição à via oral (VO). Esta via é considerada de fácil autoadministração e as FF usuais são sólidas (comprimidos, cápsulas, pastilhas, glóbulos etc) ou líquidas (gotas oleosas, soluções, suspensões, xaropes etc) (FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018b). Porém, muitos fármacos sofrem metabolismo hepático de primeira passagem quando administrados pela VO por serem absorvidos no trato gastrointestinal (TGI), o que altera sua biodisponibilidade (BIND, GNANARAJAN e KOTHIYAL, 2017). A apresentação dos fármacos deve ser centrada no paciente para evitar que o mesmo triture comprimidos ou abra cápsulas, adicione-os em água, misture-os com alimentos ou mastigue-os, alterando as propriedades farmacológicas (THABET e BREITKREUTZ, 2018). Para

evitar essa possível alteração dos medicamentos, FF diferenciadas podem ser utilizadas, como é o caso de filmes orodispersíveis (de agora em diante mencionados como filmes) (PARK, MEGHANI e AMIN, 2018).

Os filmes são formulados a partir de polímeros hidrofílicos, sendo depositados em uma superfície sólida onde adquirem a estrutura filmógena, podendo ser manufaturados em larga escala pela indústria farmacêutica ou manipulados em farmácias magistrais. Possuem como característica primordial a rápida dissolução em contato com a saliva ou outras soluções aquosas. Filmes adquiridos em farmácias magistrais são direcionados especificamente para cada indivíduo, proporcionando um tratamento individualizado ao garantir que o filme apresente a dosagem necessária para o paciente (FOO *et al.*, 2018). A FF é versátil em relação aos insumos que podem ser utilizados. Dentre as vantagens dos filmes, se destacam a rápida dissolução, a rápida absorção e difusão sistêmica através da absorção sublingual (FERREIRA, BRANDÃO e RAPOSO, 2017; SHABUDDIN *et al.*, 2018; SHANG *et al.*, 2018).

Sob esta luz, após revisão da literatura sobre a utilização de filmes com a incorporação de diversos insumos farmacêuticos ativos (IFAs), fica em voga a oportunidade de contribuir com o conhecimento na área através de um estudo de estabilidade de filmes contendo diferentes IFAs.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ADESÃO TERAPÊUTICA

O conceito de adesão ao tratamento terapêutico da forma conhecida atualmente foi introduzido por Haynes (1979), reiterado por Rand em 1993 e reproduzido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2003. Em uma forma literal de tradução, o conceito segundo a OMS é *“adesão é o grau em que uma pessoa em relação ao uso de medicamentos, seguimento de dieta ou mudanças de estilo de vida corresponde às recomendações de um profissional da saúde”*. Para melhor entendimento e adaptação à língua, o conceito de adesão foi modificado por Leite e Vasconcelos (2003) para *“o comportamento de um paciente diante das recomendações médicas ou de outros profissionais de saúde quanto ao uso de medicamentos, adoção de dietas ou mudanças do estilo de vida”*. A adesão pode ser vista como um mecanismo através do qual se atinge um objetivo, que é a melhora da saúde ou o fim dos sintomas apresentados pelo paciente (DUARTE e HARTMANN, 2018; PARK, MEGHANI e AMIN, 2018).

Outras terminologia utilizadas para adesão são aderência, observância, complacência, fidelidade e *compliance*. Os termos complacência, fidelidade e *compliance* denotam uma obediência passiva do paciente em relação ao prescritor. A terminologia *compliance* é definida como *“cumprimento estrito pelo paciente da prescrição médica, entendendo por prescrição não apenas os medicamentos, mas, também, todos os demais cuidados ou providências recomendadas”* (DE GUSMÃO e MION, 2006). Esta terminologia sugere um certo autoritarismo por parte do profissional da saúde, pois o paciente não demonstra se está ou não de acordo com o que foi prescrito, se a administração será possível e se possui alguma ressalva ao tratamento proposto. Por não estar centrada no bem-estar do paciente, a prática do *compliance* deve ser evitada (OMS, 2003; FREITAS, NIELSON e PORTO, 2015; DUARTE e HARTMANN, 2018).

A não adesão é subdividida em duas diferentes interpretações: a não aderência, que indicaria a possível aderência em um futuro próximo; e a descontinuação do tratamento, onde o paciente adere ao tratamento proposto, mas

interrompe a utilização da medicação (ROCHA *et al.*, 2008; DUARTE e HARTMANN, 2018).

Diversos fatores foram identificados por Reiners e colaboradores (2008) e Freitas e colaboradores (2015) como responsáveis pela não adesão ao tratamento por pacientes. Estes fatores podem estar relacionados ao tratamento; à doença; aos serviços de saúde; ao profissional de saúde; ao relacionamento profissional de saúde/paciente; ao paciente; a dados demográficos, problemas sociais e ao uso de substâncias. Dentre os fatores apresentados, os de maior influência na atuação do profissional farmacêutico são os relacionados ao esquema terapêutico farmacológico e os relacionados ao paciente, desde sua psique à fatores sociais e econômicos (REMONDI, CABRERA e SOUZA, 2014, PARK, MEGHANI e AMIN, 2018).

A não adesão ao tratamento pode gerar agravos no processo patológico ou comprometimento na qualidade de vida do paciente, intoxicação por ingestão inadequada de medicamentos (quando o paciente segue incorretamente o esquema prescrito e administra medicamentos em horários incorretos), além de ser dispendiosa para o Sistema Único de Saúde (SUS) e para os próprios pacientes (GIORGINO, *et al.*, 2018; CUTLER *et al.*, 2018; DOS SANTOS *et al.*, 2019). Em quadros crônicos assintomáticos, cuja presença poderia desencadear a adesão, ou a ausência de agravos das enfermidades a serem tratadas leva à crença de uma falsa recuperação ou então da efetividade de tratamentos caseiros sem consentimento ou aprovação do profissional de saúde em relação à substituição, corroboram para a não aderência a terapêutica (VASCONCELOS, DA SILVA, e MIRANDA, 2018.).

Ao se avaliar o protocolo de tratamento proposto pelo profissional da saúde, há esquemas impróprios em relação ao estilo de vida do paciente, aos seus hábitos alimentares e aos seus horários (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018). Esquemas não centrados no paciente comumente apresentam interações medicamentosas levando a ineficácia do medicamento, seja por sua inativação, seja pela modificação de sua estrutura. Outro fator que deve ser avaliado é a alimentação administrada em conjunto com o medicamento, pois a mesma poderia influenciar no surgimento de reações adversas causadas por interação fármaco-alimento, como dispepsia, flatulência e aumento da acidez estomacal (TEMOTEO *et al.*, 2019; REINERS *et al.*, 2008). O desenvolvimento de tratamentos centrados no paciente é o fator chave para a correta

adesão e para se atingir o objetivo final: a melhora na qualidade de vida do usuário e o retorno ao estado fisiológico (PARK, MEGHANI e AMIN, 2018).

## 2.2 FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO ORAL

A apresentação dos fármacos pode ser variada. Segundo a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (2019), os fármacos podem ser apresentados na forma de sólidos, líquidos ou semissólidos. Estas formas de apresentação encontram-se descritas na Tabela 1.

**Tabela 1** – Formas farmacêuticas orais usuais descritas pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.

ADMINISTRAÇÃO	TIPO DE FORMULAÇÃO	NOME DA FORMULAÇÃO
Oral	Sólida	Cápsulas (duras, duras de liberação prolongada, duras de liberação retardada, moles, moles de liberação prolongada, moles de liberação retardada); comprimidos (de liberação modificada, prolongada, efervescente, mastigável, orodispersível, revestidos, revestido de liberação prolongada, revestido de liberação retardada, drágeas); pós para reconstituição; granulados; goma de mascar; pastilhas; filme orodispersível.
	Líquida	Elixir; xarope; gotas; suspensões.
	Sólida	Comprimidos.
Sublingual	Líquida	Gotas; soluções.

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, 2019.

A escolha da FF prescrita deve levar em consideração o fármaco escolhido e em qual apresentação este demonstra uma melhor biodisponibilidade para que ocorra o efeito farmacológico esperado. O prescritor deve se ater a fatores como a facilidade

de auto administração, a praticidade do transporte, a não necessidade de refrigeração, solubilização ou dispersão da FF para possibilitar a utilização em qualquer ambiente. A redução de efeitos adversos através da escolha de FF adequadas também deve ser observada (FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a; SHANG *et al.* 2018).

### 2.3 FILME ORODISPERSÍVEL

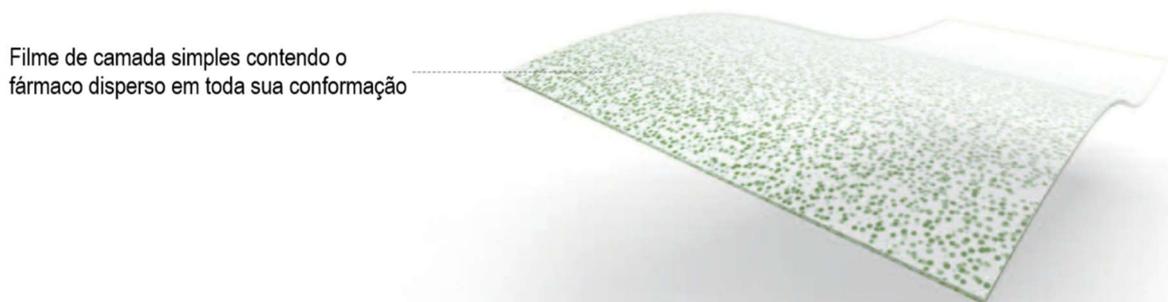
Como uma alternativa de administração, de aspecto inovador e manuseio facilitado, os filmes orodispersíveis são formas farmacêuticas que estimulam uma maior aderência ao tratamento por parte do paciente (ADROVER e NOBILI, 2015). Por ser uma forma que se desintegra e dissolve rapidamente em contato com a saliva não é necessária a administração da FF concomitantemente com a ingestão de líquidos, sua deglutição ou sua mastigação e a dissolução ocorre em um intervalo de 30 segundos a 60 segundos. Seguintes cuja administração desta FF se mostra adequada por promover uma maior comodidade e que se enquadram como candidatos à utilização são: pacientes com disfagia ou que apresentem dificuldades de deglutição, sintomática prevalente em idosos e crianças na primeira e segunda infância; pacientes psiquiátricos que podem se mostrar resistentes ao tratamento e a ingestão de FF sólidas; pacientes cuja administração necessite ser prática e possível em variados ambientes; animais de pequeno e grande porte, contando que a dosagem e o tamanho do filme sejam adequados (MAHBOOB *et al.*, 2016; FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a; SHABUDDIN *et al.*, 2018).

As definições de filmes são variadas, convergindo em relação à sua composição, deposição e velocidade de ação. De acordo com a Farmacopeia Europeia (2018), em uma tradução literal livre, nos diz que filmes são um conjunto de materiais adequados a administração oral, dispostos em uma camada simples ou em múltiplas camadas e que ao serem depositados na boca são dissolvidos rapidamente. Em outras palavras, filmes são uma FF destinada à veiculação IFAs com uma rápida liberação, podendo desencadear ação local ou sistêmica, sendo formados por polímeros hidrossolúveis em um formato filmógeno preferencialmente fino e flexível que ao entrar em contato com a mucosa oral se hidratam e se dissolvem rapidamente

(ADROVER e NOBILI, 2015; MAHBOOB *et al.*, 2016; THABET, SLAVKOVA e BREITKREUTZ, 2018).

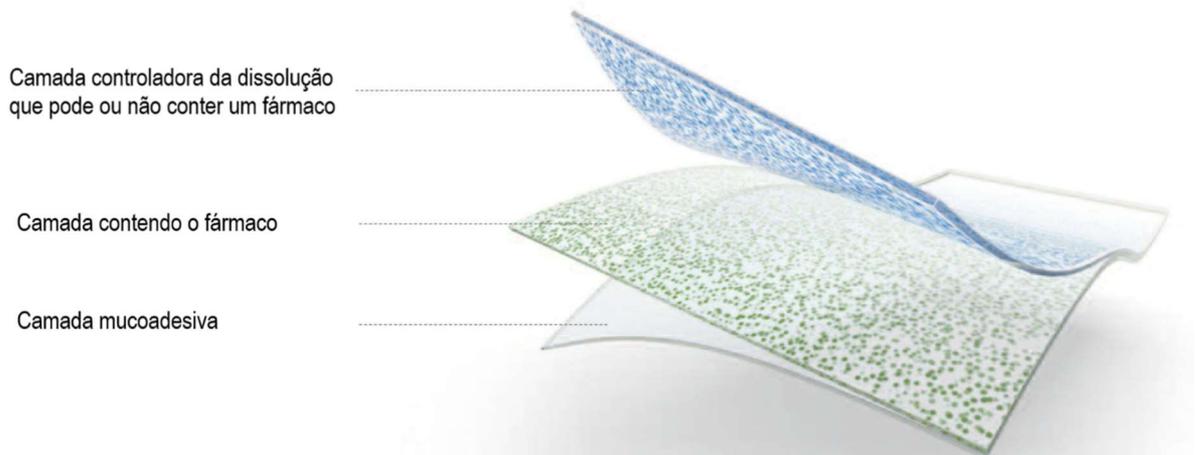
Diferentes propriedades podem ser apresentadas pelos filmes em decorrência da sua área, sua espessura, sua estrutura (número de camadas), tipos de excipientes incorporados, o estado em que o fármaco se apresenta (pó, cristal, nanoparticulados, solubilizado), local de deposição na cavidade oral, o tempo de dissolução e o local de atuação do fármaco (RATHI *et al.*, 2011; CHAN, 2016). Os filmes de camada única, cujo fármaco encontra-se solubilizado na totalidade da formulação, apresentam uma taxa de dispersão mais rápida que os filmes de múltiplas camadas. Já estes, possuem taxa de dissolução mais lenta e podem ser sistemas de liberação prolongada a depender dos excipientes utilizados, podem apresentar uma camada destinada ao mascaramento do sabor do fármaco, controladora da dissolução e uma camada responsável pela muco adesão (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011; CHAN, 2016). As figuras 1 e 2 demonstram o aspecto esperado dos filmes, assim como a composição de filmes de camada simples ou múltiplas camadas.

**Figura 1** – Filme orodispersível de camada simples, com o fármaco disperso



Fonte: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, disponível em <https://ltslohmann.de/en/technology/oral-thin-films/>, acessado em dezembro de 2019, com adaptações.

**Figura 2** – Filme orodispersível com múltiplas camadas, demonstrando a composição de cada camada



Fonte: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, disponível em <https://ltslohmann.de/en/technology/oral-thin-films/>, acessado em dezembro de 2019, com adaptações

Os locais de deposição dos filmes variam de acordo com sua conformação. Sendo assim, os locais comumente utilizados para aplicação dos filmes de camada única são o palato ou a superfície lingual, enquanto a aplicação dos filmes em camadas varia conforme a taxa de dissolução esperada, sendo preferencialmente na região gengival ou na parte interna das bochechas por serem regiões que apresentam uma menor movimentação. Os filmes com camada dupla são chamados *wafers*, sinônimo recorrente à semelhança com o biscoito e a ação em todas as apresentações pode ser local ou sistêmica (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011; DESAI *et al.*, 2012; KARKI *et al.*, 2016).

As classes terapêuticas candidatas à essa FF são fármacos cujo efeito é esperado de forma rápida pelo paciente. São classes que necessitam de rápida ação e biodisponibilidade. Sendo assim, as que comumente são empregados nos filmes, são: fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer; tratamento da disfunção erétil; analgésicos; agentes antianginosos; antiasmáticos; anticonvulsivantes; antieméticos; anti-histamínicos; anti-hipertensivos; fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca; agentes antiparkinsonianos; antitussígenos; utilizados no tratamento de úlceras; ansiolíticos; diuréticos; expectorantes; hipnóticos; antiinflamatórios não esteroidais; antissépticos orais; sedativos; vitaminas (VUDDANDA *et al.*, 2017; THABET e BREITKREUTZ, 2018). Na Tabela 2, encontram-se exemplos de fármacos das classes terapêuticas indicadas como possíveis candidatos à manipulação.

**Tabela 2 – Classes terapêuticas candidatas à utilização em filmes e exemplos de fármacos com as características desejáveis.**

<b>CLASSES TERAPÊUTICAS</b>	<b>INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS</b>
<b>Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais</b>	Cetoprofeno, piroxicam, meloxicam, tramadol, indometacina, ceterolaco trometamina
<b>Anti-histamínicos</b>	Loratadina, desloratadina, maleato de clorfeniramina, maleato de bromofeniramina, dexclorfeniramina, cetirizina, levocetirizina, cloridrato de difenidramina, acrivastina, cloridrato de triprolidina
<b>Antissépticos bucais</b>	Gluconato de clorexidina, cloreto de cetilpiridínio, triclosan, eugenol
<b>Antieméticos</b>	Metoclopramida, domperidona, ondansetrona, granisetrona, cloridrato de meclizina
<b>Antidepressivos</b>	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina
<b>Antiulcerosos</b>	Famotidina, omeprazol (pó)
<b>Anticonvulsivantes</b>	Lamotrigina, carbamazepina, clonazepam, oxcarbazepina, fenitoína, primidona, ácido valproico, topiramato, zonisamida, diazepam, pregabalina, gabapentina, flurazepam
<b>Antienxaquecosos</b>	Naratriptana, mesilato de ergotamina
<b>Antitussígenos</b>	Dextrometorfano
<b>Antipsicóticos</b>	Quetiapina, sulpirida, haloperidol, aripiprazol
<b>Anti-hipertensivos</b>	Besilato de amlodipina, valsartan, verapamil
<b>Antidiarreicos</b>	Loperamida

CONTINUA

<b>Nootrópicos</b>	Donepezila, memantina, piracetam, rivastigmina, vimpocetina, sulbutiamina, extrato seco de <i>ginkgo biloba</i>
<b>Anestésicos locais (para dor de garganta)</b>	Benzocaína
<b>Suplementos nutricionais</b>	Metilcobalamina, vitamina B12, vitamina B6, vitamina D3, biotina, ácido fólico, ácido ascórbico, minerais (Cr, Zn)
<b>Descongestionante nasal de uso sistêmico</b>	Cloridrato de fenilefrina
<b>Estimulantes do sistema nervoso central</b>	Cafeína
<b>Fitoterápicos</b>	Extrato seco (ES) de chá verde ( <i>Camellia sinensis</i> ), ES de guaraná ( <i>Paulinea cupana</i> ), ES de ginseng coreano ( <i>Panax ginseng</i> ), ES de ginseng siberiano ( <i>Eleutherococcus senticosus</i> ), ES de maca ( <i>Lepidium meyenii</i> ), ES <i>Garcinia cambogia</i> , ES <i>Garcinia mangostana</i> , ES <i>Fucus vesiculosus</i>
<b>Agentes empregados no tratamento da disfunção sexual erétil</b>	Citrato de sildenafil, tadalafila, vardenafila
<b>Refrescantes do hálito</b>	Mentol, óleo essencial de <i>Mentha piperita</i> , óleo essencial de canela
<b>Antiasmáticos</b>	Montelucaste de sódio, sulfato de salbutamol
<b>Relaxantes musculares</b>	Baclofeno, dicicloferina
<b>Sialogogos (estimulantes de saliva)</b>	Ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, cloridrato de pilocarpina
<b>Hipocolesterêmicos (estatinas)</b>	Atorvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, cerivastatina, fluvastatina, rosuvastatina
<b>Agente mucolítico</b>	Cloridrato de ambroxol
<b>Antiflatulento</b>	Simeticona

CONTINUA

<b>Hipnóticos / ansiolíticos</b>	Maleato de midazolam, clonazepam
<b>Outros</b>	Nicotina (cessação do tabagismo), pectina (formulações para dor de garganta), epinefrina (para reação alérgica severa), melatonina

Fonte: FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a.

### 2.3.1 Vantagens e desvantagens dos filmes orodispersíveis

Os filmes são uma FF diferenciada, atrativa ao paciente por ser de fácil utilização, por ser considerada uma forma de tratamento não invasiva, por apresentar rápida dissolução e não necessitar de ingestão concomitante ou subsequente de água e por não apresentarem sabor residual desagradável. A facilidade de manuseio e transporte, além do tamanho reduzido de sua embalagem e da própria FF fazem com que seja uma boa alternativa para administração de fármacos (MAHBOOB *et al.*, 2016; FERREIRA, BRANDÃO e RAPOSO, 2017; SAHA, VERMA e DAS, 2017).

Ao ser absorvido, a ação do fármaco pode ser tanto local quanto sistêmica e devido à sua rápida absorção, promove uma rápida resposta farmacológica. Como a desintegração e a dissolução da FF ocorrem na cavidade oral, há aumento da biodisponibilidade. Ao ser absorvido pela via bucal (sublingual, palatal, gengival), o fármaco não sofre metabolismo de primeira passagem hepático, além de não ocorrer passagem pelo TGI, o que pode resultar em menores chances de surgimento de efeitos adversos relacionados à incompatibilidade com o pH estomacal/intestinal, irritação das mucosas ou degradação da estrutura do fármaco (SAHA, VERMA e DAS, 2017; SHABUDDIN *et al.*, 2018).

Esta FF permite a individualização da dose e melhor exatidão na manipulação e na absorção. E com a escolha de excipientes e flavorizantes adequados promove sensação agradável ao paladar. O filme apresenta a possibilidade de variação quanto ao tamanho e a forma para diferentes dosagens e adequações ao esquema terapêutico. Apresenta maior estabilidade, uma vez que o insumo ativo permanece em uma FF sólida até ser consumido. Portanto, o filme combina a vantagem de uma

FF sólida em termos de estabilidade e a vantagem de uma FF líquida em termos de biodisponibilidade. (THABET e BREITKREUTZ, 2018; SAHA, VERMA e DAS, 2017).

Em relação às limitações da FF, a mesma não é apropriada para IFAs de natureza proteica e sensíveis à degradação enzimática passível de ocorrer em contato com a saliva (THABET, SLAVKOVA e BREITKREUTZ, 2018). A dissolução do filme pode sofrer interferência caso paciente apresente xerostomia ou tenha realizado ingestão excessiva de líquidos previamente à administração (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011). Uma parcela da população cuja utilização desta FF deve ser repensada são os tabagistas, por apresentarem alterações na circulação da região sublingual, o que dificultando a permeação e distribuição sistêmica do fármaco (ADROVER e NOBILI, 2015; RATHI *et al.*, 2011).

O tamanho do filme é o grande fator limitante desta via de administração, por isto o fármaco selecionado para a FF deve ser um fármaco potente em baixas dosagens (em um filme de 3 cm<sup>2</sup>, o ideal é incorporar até 60 mg do fármaco); possuir um tempo de meia vida curto, até 5 horas; deve possuir um baixo peso molecular, até 1.000 Daltons; seu caráter deve ser anfífilico; o ponto de fusão deve ser baixo. Para facilitar a permeação, o fármaco deve possuir um coeficiente de ionização adequado (variando entre 1 e 3), para que ocorra a permeação do IFA, o mesmo deve estar na forma não-ionizada no pH salivar e deve ser compatível com a mucosa oral, não promovendo irritação à mesma (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011; DESAI *et al.*, 2012; SAHA, VERMA e DAS, 2017; SHABUDDIN *et al.*, 2018).

Uma maneira de se contornar a limitação referente à dosagem é através da modificação da espessura ou do tamanho dos filmes. Filmes de camada simples possuem usualmente uma espessura de até 150 µm, sendo que esta pode ser modificada (KARKI *et al.*, 2016; FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a). Há a necessidade de embalagem especial, pois os filmes podem ser relativamente frágeis e necessitam serem protegidos da umidade e de temperaturas altas (CHAN, 2016).

### **2.3.2 Composição ideal dos filmes orodispersíveis**

Por ser uma formulação com dispersão rápida, os filmes desejavelmente devem possuir uma espessura reduzida, entre 50 – 500 µm. O fármaco escolhido deve

permanecer estável durante todo o processo de manipulação até o armazenamento pelo paciente, durante o período indicado no rótulo. Assim, o produto final deve manter as características desejadas, como o odor e o paladar agradável, não degradar devido a variações de temperatura e umidade e manter a forma seca, plana e uniforme. Por fim, a desintegração do filme na boca deve ser rápida, deixando o mínimo de resíduo para que não haja a necessidade da ingestão de água após a administração (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011; RATHI *et al.*, 2011; DESAI *et al.*, 2012).

Na composição ideal de um filme, devem estar presentes na formulação o IFA, polímeros hidrossolúveis adequados a administração humana, agentes plastificantes, edulcorantes e flavorizantes, agentes estimuladores da salivação, corantes, estabilizantes e espessantes (PATEL *et al.*, 2015; FERREIRA, BRANDÃO e RAPOSO, 2017).

Os IFAs escolhidos para integrarem a formulação devem ser adequados à FF. Na composição final, o recomendado é que sejam equivalentes de 5 a 30% (m/m) do produto final. Os fármacos adicionados podem estar tamisados, micronizados, nanocristalizados, nanoparticulados ou particulados. A escolha dos excipientes deve levar em conta as possíveis interações químicas com o IFA e a possível alteração na liberação (DESAI *et al.*, 2012; THABET, SLAVKOVA e BREITKREUTZ, 2018).

Os polímeros hidrossolúveis comestíveis integram entre 45% a 60% (m/m) da composição final. Para uma maior eficácia, a utilização de mais de um polímero garante a preservação da estrutura do filme durante o processo de manipulação até o momento da administração (RATHI *et al.*, 2011; MAHBOOB *et al.*, 2016; FERREIRA, BRANDÃO e RAPOSO, 2017).

Os agentes plastificantes auxiliam na melhora das propriedades mecânicas do filme. Aumentam a elasticidade e diminuem a fragilidade do filme. Com aumento da força tensora garantem que o filme polimérico não se apresente quebradiço e mantenha a forma, mesmo com aspecto vítreo (transparente). A escolha do plastificante deve ser compatível com o restante dos excipientes, sendo que estes contribuem de 0 a 20% (m/m) de todo o volume final do filme (RATHI *et al.*, 2011; FERREIRA, BRANDÃO e RAPOSO, 2017; VUDDANDA *et al.*, 2017).

A escolha do edulcorante e do flavorizante deve se relacionar diretamente ao paciente que utilizará o medicamento. Os edulcorantes podem ser naturais ou artificiais, porém alguns edulcorantes artificiais estão relacionados ao surgimento de alergias e intolerâncias, enquanto alguns dos edulcorantes naturais devem ser evitados para pacientes diabéticos (MAHBOOB *et al.*, 2016; RATHI *et al.*, 2011). Os flavorizantes podendo ocupar até 10% (m/m) do volume final dos filmes (FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a). Corantes preferencialmente devem ser evitados, mas caso adicionados não devem exceder a 1% (m/m) (MAHBOOB *et al.*, 2016).

Os estimuladores de salivacão são compostos cujo propósito é aumentar o eflúvio de saliva das glândulas salivares para a cavidade bucal, tornando a desintegração do filme mais rápida. Os agentes emulsificantes e espessantes são utilizados para promover maior viscosidade à formulação antes da laminação, mantendo a consistência para a formação do filme (MAHBOOB *et al.*, 2016; ARYA *et al.*, 2010). Na Tabela 3, encontra-se descrita a composição básica de filmes com exemplos dos possíveis componentes.

**Tabela 3** – Composição básica de filmes, assim como exemplo de substâncias que podem ser utilizadas e sua proporção em relação à formulação final

<b>Componentes</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Concentração (m/m) de filme seco</b>
<b>IFA</b>	Diversas classes terapêuticas	1 – 25%
<b>Polímeros hidrossolúveis comestíveis</b>	Pullulan, gelatina, goma guar, goma xantana, hidroxipropilmetilcelulose, amido modificado, hidroxietilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilcelulose, povidona, álcool polivinílico, carboximetilcelulose, alginato de sódio, maltodextrina, poli(óxido) de etileno), polimetilpoliacrilato	40-50%

CONTINUA

<b>Plastificantes</b>	Ftalatos (dibutilfitalato), polietilenoglicóis (baixo peso molecular), óleo de rícino, glicerina, triacetina, trietilcitrate, acetil citrato	0 – 20%
<b>Surfactante</b>	Polissorbato 80, laurilsulfato de sódio, cloreto de benzalcônio, Polaxâmero 407	qs
<b>Edulcorantes</b>	Calóricos: sacarose, dextrose, frutose, isomaltose, maltitol, sorbitol, manitol, eritrol. Não calóricos; acessulfame de potássio, sucralose, aspartame, sacarina, ciclamato sódico, esteviosídeo, taumatina	3 – 6% (edulcorantes calóricos). Qs (edulcorantes não calóricos)
<b>Estimulante salivar</b>	Ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico	2 – 6%
<b>Flavorizantes e evidenciadores de sabor</b>	Flavorizantes pó, flavorizantes líquidos, óleos essenciais ( <i>Mentha piperita</i> , canela, cravo), mentol, glicirrizinato monoamônico	qs
<b>Corantes e pigmentos</b>	Dióxido de titânio	qs
<b>Estabilizantes e agentes espessantes</b>	Gomas naturais (goma xantana, goma caroba, goma carragena) e derivados da celulose	até 5%
<b>Conservantes</b>		
<b>Devem ser incluídos em formulações que contenham água para assegurar a estabilidade microbiológica.</b>	Parabenos, benzoato de sódio, ácido benzoico, ácido sórbico, sorbato de potássio	qs
<b>Promotores de permeação na mucosa oral (opcional)</b>	Mentol, sulfato de dextrano, desoxiglicolato de sódio, cloreto de cetilpiridínio, ciclodextrina	qs

%; porcentagem; IFA: insumo farmacêutico ativo; m/m: massa/massa; qs: quantidade suficiente.

Fonte: FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a.

### 2.3.3 Formas de obtenção dos filmes orodispersíveis

Existem descritos na literatura alguns métodos de fabricação dos filmes poliméricos orodispersíveis que serão elucidados a seguir. Estes métodos são empregados na indústria para a produção em larga escala mas a utilização de um equipamento específico para sua produção, desenvolvido por Raposo e colaboradores (2016), permite a obtenção dos mesmos em farmácias magistrais, podendo ser utilizado para obtenção de filmes orais, transdérmicos e tópicos (THABET, SLAVKOVA e BREITKREUTZ, 2018; RATHI *et al.*, 2011; KRAMPE *et al.*, 2016). Na figura 3, encontra-se o dispositivo laminador utilizado para obtenção de filmes poliméricos de uso oral, transdérmico ou tópico.

**Figura 3** – Dispositivo laminador utilizado na obtenção de filmes poliméricos.



Fonte: o autor

#### 2.3.3.1 Método de moldagem e secagem

Este método pode ser dividido em duas formas iniciais, a modelagem a partir de um solvente (substância líquida) e a modelagem a partir de uma preparação semissólida. Nas duas modalidades, a formulação do filme é aplicada uniformemente em uma superfície plana, de forma que a sua espessura seja constante e se recorta a lâmina obtida após a secagem no tamanho de filme desejado. Este método é facilmente reproduzível em farmácias magistrais (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011; RAPOSO *et al.*, 2017; THABET, SLAVKOVA e BREITKREUTZ, 2018).

No modelo de moldagem com solvente, os ingredientes hidrossolúveis são adicionados de modo a se obter uma solução clara e viscosa. O IFA é adicionado na solução, homogeneizado e o volume é completado. Após homogeneização, o ar é retirado da mistura e a mesma é aplicada em uma superfície plana para secar. No método de moldagem semissólido, primeiramente os polímeros solúveis em água são solubilizados e a solução resultante é misturada com uma solução básica de polímeros hidrofóbicos. À preparação resultante, é adicionado um agente gelificante. O gel formado é espalhado em superfície plana e aquecido em temperatura constante para a formação do filme (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011; RAPOSO *et al.*, 2017; THABET, SLAVKOVA e BREITKREUTZ, 2018).

#### 2.3.3.2 Método de extrusão

A produção de filmes por meio de extrusão pode ser através de fusão a quente ou de dispersão de sólidos. O método de fusão a quente é bastante empregado na formulação de granulados, comprimidos de liberação sustentada, além de sistemas transdérmicos e transmucosais. Este método consiste em transformar o polímero em um filme utilizando-se de aquecimento. No funil da máquina extrusora, é adicionado o conjunto do polímero e do IFA. Após o processo de extrusão, o filme é laminado na espessura desejada. No método da dispersão sólida, o IFA é dissolvido numa solução solvente e após adicionado em polietilenoglicol (PEG), numa temperatura próxima a 70 °C. Os solventes e IFAs escolhidos devem ser miscíveis com PEG para este método ser adequado (KRAMPE *et al.*, 2016).

#### 2.3.3.3 Método de rolagem ou rotação em cilindros

Neste método, inicialmente é preparada uma mistura contendo o polímero ou polímeros desejados, um solvente polar e outros excipientes além do IFA. Esta mistura homogeneizada é adicionada em um moinho de rolos, com 3 cilindros. A espessura do filme é definida pela distância entre os rolos. Após a formação do filme, o mesmo é seco e cortado no tamanho desejado (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2011).

## 2.4 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS ESCOLHIDOS PARA O ESTUDO

A escolha dos IFAs foi baseada nas demandas de farmácias magistrais e abrangendo diferentes classes terapêuticas, fitoterápicos e nutracêuticos, evidenciando a aplicabilidade dos filmes orodispersíveis.

### 2.4.1 5-Hidroxitriptofano (5-HTP)

O 5-HTP é um aminoácido natural obtido através do extrato da planta *Griffonia simplicifolia*, planta da família *Fabaceae* descrita no século XIX por A. P. Candolle. A sua composição é semelhante ao aminoácido essencial L-triptofano, que necessita ser convertido em 5-HTP pela enzima triptofano-hidroxilase. Por já ser a forma ativa responsável pela conversão do triptofano em serotonina, a reposição através de 5-HTP se mostra vantajosa (SHAPERO, MISCHOULON e CUSIN, 2018).

Além do tratamento de quadros de depressão amplamente estudados, a suplementação de 5-HTP é indicada para o tratamento de fibromialgia, insônia, transtornos compulsivos de cunho alimentar, dores de cabeça e ataxia cerebelar – doença degenerativa progressiva do sistema nervoso central (SNC) cujos sintomas iniciais surgem por volta dos 20 anos de idade. Casos de depressão e desordens dos sistemas serotoninérgicos, como mudanças de humor e ansiedade são pontos amplamente estudados por afetarem mundialmente todas as parcelas da população e em todas as faixas etárias. Estima-se que 300 milhões de pessoas no mundo sofram com esta doença mental que, ao não ser tratada, pode tornar-se incapacitante (OPAS 2018; TIAN *et al.*, 2019).

Como efeitos adversos, cujo aparecimento são dose-dependentes e transitórios, os mais comuns são náusea, vômito e diarreia (IOVIENO *et al.*, 2011; SARRIS *et al.*, 2019). A utilização deste aminoácido com outros antidepressivos inibidores da receptação de serotonina deve ser avaliada com cautela, já que a sinergia entre os medicamentos pode levar ao surgimento da síndrome da serotonina – que é o excesso do neurotransmissor livre no SNC (KAYE, 2015).

A posologia usual deste fármaco é de 20 a 3.250 mg/dia, segundo a literatura. A dose usual é de 50 mg três vezes ao dia. Por possuir um tempo de meia vida curto de  $4,3 \pm 2,8$  horas, deve ser administrado próximo às principais refeições diárias (IOVIENO *et al.*, 2011; SHAPERO, MISCHOULON e CUSIN, 2018).

#### **2.4.2 Bromoprida**

Por ser um antiemético indicado para todas as faixas etárias, a bromoprida vem sendo amplamente utilizada desde a década de 70 como medicamento de referência (EPIFANIO *et al.*, 2018). Atua principalmente na motilidade do sistema gastrointestinal, promovendo um relaxamento do esfíncter, reduzindo o refluxo gastresofágico, náuseas e vômitos. Também é utilizado em tratamentos radiológicos que envolvam o TGI (LIMA *et al.*, 2014).

As FF nas quais o fármaco é veiculado, segundo a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (2019), são comprimidos, solução oral e solução injetável intramuscular. A posologia e a dosagem variam de acordo com a FF utilizada, assim como a biodisponibilidade que por VO é de 54% a 74% e na forma injetável é de 78%. A bromoprida sofre metabolismo de primeira passagem quando administrado por VO e o tempo de meia vida para eliminação do fármaco é de 4 a 5 horas (ANVISA, 2019a).

Como todo medicamento, seu uso por pacientes pertencentes aos grupos de risco (mulheres grávidas, idosos, portadores de doenças crônicas e crianças) deve ser cauteloso. É excretado pelo leite materno. Não há registros de interação entre o medicamento e alimentos e não há registros da interferência da bromoprida em exames laboratoriais. O uso concomitante com álcool pode gerar potencialização dos efeitos sedativos do mesmo, assim como de medicamentos hipnóticos. Também pode interferir na absorção de medicamentos pelo estômago e acelerar a absorção pelo intestino delgado (ANVISA, 2019a).

#### **2.4.3 Coenzima Q10**

A Coenzima Q10 (CoQ10) também chamada de ubiquinona, é uma molécula lipídica. A sua denominação é devida ao fato de ser composta por um anel

benzoquinônico e uma cadeia poli-isoprenoide contendo 10 subunidades carbônicas (LAREDJ, LICITRA e PUCCIO, 2014). É sintetizada endogenamente através do mecanismo que envolve o complexo proteico mitocondrial, sendo um componente essencial na cadeia transportadora de elétrons das mitocôndrias (HERNÁNDEZ-CAMACHO *et al.*, 2018).

A CoQ10 promove atividade antioxidante protetora nas membranas celulares e nas lipoproteínas do plasma, além de promover a peroxidação do colesterol LDL (lipídeo de baixa densidade, em inglês), apresentando benefícios no tratamento de doenças cardiovasculares (CICERO, COLLETTI e BELLENTANI, 2018). Por ser componente essencial das mitocôndrias, o déficit de CoQ10 atinge principalmente ao SNC, sendo responsável por neuropatias e miopatias (ZHANG *et al.*, 2019). A deficiência pode ser avaliada nos músculos esqueléticos e nos fibroblastos dos pacientes que sofrem desta rara doença, cuja prevalência é de menos de 1:1.000.000. Pode ser confundida com outras doenças que promovem distúrbios na fosforilação oxidativa e em outras funções das mitocôndrias (SALVIATI *et al.*, 2017).

Há a associação do processo natural do envelhecimento com a diminuição da produção endógena de CoQ10, onde níveis maiores desta coenzima indicam maior longevidade. Para este fim, a suplementação de coenzima Q10 indicada é de 1.200 a 300 mg por dia (HERNÁNDEZ-CAMACHO *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2019).

#### **2.4.4 Hidroxizina**

A hidroxizina é um anti-histamínico de primeira geração. Como tal, além de não ser seletivo para a histamina e atravessar a barreira hematoencefálica, ocasiona efeitos adversos como sonolência, sedação, fadiga e diminuição das funções cognitivas, da memória e desempenho psicomotor (ZANOTTI e LOCATELLI, 2019).

Por ser um fármaco lipofílico, sua comercialização e administração se dá pelo cloridrato ou dicloridrato de hidroxizina. É comercializado em forma de comprimidos e em forma de solução oral. A posologia usual é de 25 mg de três a quatro vezes em adultos e de 0,7 mg/kg de peso, três vezes ao dia, para crianças (ANVISA, 2019b). Ainda segundo o relatado na bula do medicamento, liberada pela ANVISA, a ação antipruriginosa se dá pela atuação no SNC, apresentando também atividade

anticolinérgica e antiemética. É absorvido pelo TGI, tendo seu efeito farmacológico iniciando em torno de 15 a 30 minutos após ser administração e seu tempo de meia vida é de 4 a 6 horas, com excreção principalmente pela urina. Seu uso pode gerar interações medicamentosas e potencializar o efeito de agentes depressores do SNC.

#### **2.4.5 Melatonina**

A melatonina é uma substância endógena e foi primariamente isolada na glândula pineal de vacas e nas manchas escuras apresentadas por sapos. Com isto se escolheu o nome, por representar uma substância que gera escurecimento (melanina) derivada da serotonina. A síntese em humanos ocorre majoritariamente na glândula pineal, a partir do triptofano e da serotonina (TAN *et al.*, 2015; SLOMINSKI *et al.*, 2018).

O nível de melatonina circulante varia em um ritmo circadiano, sendo que seu maior pico de concentração é noturno. Através do sistema nervoso simpático a glândula pineal aumenta a produção de melatonina, que poderia ser a representação química da escuridão no organismo (VRIEND e REITER, 2015). Esta variação da concentração altera fisiologicamente o funcionamento dos organismos. Em plantas superiores cuja obtenção de energia se dá pela realização de fotossíntese durante o período de aproximadamente 12 horas em que recebe irradiação solar, o pico de concentração de melatonina ocorre durante o período em que a planta encontra-se sem radiação solar direta (ARNAO e HERNÁNDEZ-RUIZ, 2015). O aumento na produção ocorre pela interação com espécies reativas de oxigênio (EROS) acumuladas no interior da planta durante a fase luminosa (ROOPIN YACOBI e LEVY, 2013). Uma única molécula de melatonina consegue neutralizar até 10 moléculas de EROS, mostrando-se um potente agente antioxidante com atuação direta na diminuição do estresse oxidativo celular (ELBE, VARDI e ESREFOGLU, 2015).

A deficiência de melatonina ocorre devido à baixa produção endógena ou ao alto consumo da mesma. Essas alterações são comuns com a idade avançada. Em doenças cujo estresse oxidativo tem relação direta como Alzheimer e doenças cardiovasculares, os níveis são menores do que em pessoas saudáveis (TAN *et al.*,

2015). A concentração de melatonina também foi relacionada por Limson e colaboradores (1998) com a capacidade de neutralizar metais pesados como alumínio, cádmio, cobre, ferro, chumbo e zinco. Essa capacidade de neutralizar metais pesados e de transição é importante para a preservação do SNC que pode sofrer com estresse oxidativo causado por estes metais (REITER *et al.*, 2016; GALANO e REITER, 2018).

A suplementação de melatonina exógena não consegue mimetizar sua ação fisiológica, embora farmacologicamente ative as mesmas áreas e provoque a excreção do hormônio serotonina (SLOMINSKI *et al.*, 2018). É rapidamente absorvida quando administrada oralmente e a dosagem de 0,5 mg/dia é suficiente para a ação farmacológica. A superdosagem é relacionada com a dessensibilização do receptor, então a utilização a longo prazo conseqüentemente estimula a diminuição da produção endógena e o aumento da administrada (CLAUSTRAT e LESTON, 2015; GALANO e REITER, 2018).

#### **2.4.6 Resveratrol**

O resveratrol é um nutracêutico primariamente isolado na década de 1940 das raízes da planta *Veratrum grandiflorum* O. Loes (IPNI, 2019), posteriormente identificado em outras plantas como videiras, pinheiros e plantas da família *Melanthiaceae* (BURNS *et al.*, 2002). É um agente antimicrobiano natural, sendo identificado em grandes quantidades em folhas ou raízes injuriadas ou que tenham sido expostas à radiação ultravioleta (RUV). Alguns produtos processados através de plantas, como é o caso do vinho, também apresentam uma alta concentração de resveratrol (BERMAN *et al.*, 2017; PINHEIRO, 2018; YEUNG *et al.*, 2019).

O resveratrol é utilizado na terapia de várias doenças devido ao seu efeito anti-inflamatório e anticarcinogênico, sendo indicado principalmente em pacientes que são submetidos a quimioterapia e/ou procedimentos cirúrgicos. É considerado um agente preventivo do câncer, atuando nos três estágios da patologia (inicial, promotor e progressivo), por estimular a apoptose de células cancerígenas através de mecanismos que ainda não estão totalmente elucidadas (BAI *et al.*, 2010; BERMAN *et al.*, 2017; HIGDON, DRAKE e DELAGE, 2019).

Um achado importante em relação ao resveratrol, é a capacidade de inibir a expressão de moléculas que se aderem às paredes dos vasos celulares e a atividade vascular de células de músculos moles. Estas duas atividades evitam, respectivamente, a formação de placas ateroscleróticas e o surgimento de hipertensão. Este fato é o provável causador do “Paradoxo Francês”, fenômeno em que os habitantes do sul da França, mesmo com uma dieta altamente gordurosa, apresentam baixo índice de doenças cardíacas por consumirem grandes quantidades de vinho tinto (BERMAN *et al.*, 2017; BIENIEK *et al.*, 2019.).

O maior empecilho para a suplementação de resveratrol é a sua baixa biodisponibilidade. Os metabólitos do *trans*-resveratrol, o res-sulfato e a res-glucoronida são as formas como é absorvido e exerce seus efeitos protetores nos tecidos. A administração de dosagens elevadas pode levar a reações adversas como *rash* cutâneo e distúrbios no TGI. As dosagens variam de 10 mg a 400 mg por dia (AMIOT *et al.*, 2013; NGUYEN *et al.*, 2017).

#### **2.4.7 Tadalafila**

As principais indicações para o uso da tadalafila são o tratamento da disfunção erétil (DE) e os sinais e sintomas da hiperplasia prostática benigna (HPB). Também há pesquisas que o indicam para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HENRIE, NAWARSKAS e ANDERSON, 2015). Tanto a DE quanto a HPB provocam alterações no estado psicológico do paciente e de seus companheiros, além de alterarem a saúde e o funcionamento dos órgãos do sistema urinário (GONG *et al.*, 2017).

É um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, cujo efeito farmacológico de uma dose de 5 mg/dia pode durar até 30 horas (WANG *et al.*, 2018). Este fato o deixa em vantagem em relação aos outros fármacos utilizados no tratamento da DE por não necessitar da administração do medicamento no momento da relação sexual, aumentando a autoestima do usuário (WON *et al.*, 2018).

A administração oral da tadalafila proporciona uma alta biodisponibilidade e o pico de concentração médio ocorre após 2 horas, não sendo afetada pela ingestão concomitante de alimentos. Outra possibilidade de administração que proporciona

estabilidade nos níveis de concentração plasmática, é a via transdérmica. Esta via não gera metabolismo hepático de primeira passagem, evita efeitos adversos e por ser de liberação controlada, reduz o número de vezes que deve ser administrado o fármaco (RAPOSO, POLONINI e FERREIRA, 2017). A concentração plasmática de tadalafila fica estável após 5 dias de uso diário do medicamento, que pode ser administrado num intervalo de concentração de 2,5 a 20 mg e sua excreção é predominantemente pelas fezes (ANVISA, 2019c).

#### **2.4.8 Vitamina B12**

A cobalamina, como a vitamina B12 é conhecida, é uma molécula hidrossolúvel metabolizada por microrganismos com importante atividade biológica para humanos, sendo encontrada na natureza sob a forma de cianocobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina e hidroxicobalamina (GILLE e SCHMID, 2015). A deficiência deste nutriente pode ocorrer seja pela baixa ingestão (dietas com restrição de produtos derivados animais, vegetarianismo e veganismo ou em lactentes), pela má absorção por problemas fisiológicos (atrofia do TGI, anemia perniciosa, pancreatite crônica ou disfunções no ílio), por infecções parasitárias ou interações medicamentosas. (GREIBE *et al.*, 2019). Alguns medicamentos podem ser responsáveis pelo déficit de vitamina B12, seja por alterarem sua absorção, seja por modificarem seu metabolismo. Medicamentos inibidores da bomba de prótons (utilizados para o tratamento de refluxo no TGI), metformina, colchicina, anestésias contendo óxido nítrico e medicamentos utilizados para o tratamento de epilepsia (ALLEN, 2008; RIZZO *et al.*, 2016).

Por participar da formação e composição da bainha de mielina, a vitamina B12 é essencial para o SNC, sendo sua deficiência relacionada com má sinalização neuronal e ao surgimento de quadros de demência. Não há um consenso sobre os valores adequados de cobalamina no sangue, já que este varia de acordo com a faixa etária e estilo de vida (GREIBE *et al.*, 2019). No plasma, está ligada a diferentes proteínas e seus níveis séricos não indicam a real situação de sua presença no organismo. Com isto, a detecção laboratorial do déficit de cobalamina de forma precoce não ocorre. A fortificação de alimentos com ácido fólico (vitamina B9) pode

causar mascaramento da deficiência de B12. O ácido fólico mantém a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN), mantendo o funcionamento correto da eritropoiese e prevenindo anemia megaloblástica, mas não impedindo os possíveis danos ao SNC (O'LEARY e SAMMAN, 2010; RIZZO *et al.*, 2016).

Através de uma dieta adequada, o organismo consegue absorver cerca de 5 a 30 µg/dia de vitamina B12. Destes, de 1 a 4 µg são utilizados pelo organismo e entre 3 e 4 µg são armazenados no fígado e nos rins (GREIBE *et al.*, 2018). A reposição de cobalamina em casos confirmados de deficiência pode ser realizada através da administração intramuscular de 1 mg de cianocobalamina 3 vezes por semana, por duas semanas ou através da administração oral de 50 µg diários por quatro semanas. Os níveis séricos devem ser monitorados durante o tratamento (MOLL e DAVIS, 2017; SEZER *et al.*, 2018).

#### **2.4.9 Vitamina D3**

A vitamina D3, também chamada de colecalciferol, é uma precursora da vitamina D (calcitriol). É um pró-hormônio esteroide lipossolúvel com funções endócrinas, parácrinas e autócrinas (JUNQUEIRA, 2018). Seu metabolismo é desencadeado pela exposição da epiderme à radiação RUV B (cujo comprimento de onda compreende a faixa de 290-315 nm). Esta exposição pode gerar cerca de 250 µg/dia de vitamina D3 (cerca de 10.000 UI). A produção excedente é transformada nas formas inativas lumisterol e taquisterol (MOHAMMED *et al.*, 2017). A vitamina D3 pode ser absorvida também pela dieta, já que está presente em alimentos como óleo de peixe e óleo de fígado de bacalhau. Pode ser utilizada para fortificar alimentos como produtos lácteos, cereais e margarinas (ATEF, 2018).

A principal função da vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] no organismo é a manutenção da homeostase do cálcio, aumentando a absorção do mesmo pelo intestino, a reabsorção pelos rins e a mobilização do mesmo nos ossos (CHRISTAKOS *et al.*, 2015). No sistema imunológico, é responsável por estimular a imunidade inata e regular (negativamente) a imunidade adquirida (MOHAMMED *et al.*, 2017). Por influenciar a expressão de genes diretamente ligados à proliferação celular e sua

atividade antiinflamatória, vem sendo pesquisada por sua possível ação antitumoral (JUNQUEIRA, 2018; JEON e SHIN, 2018).

A reposição de vitamina D pode ser realizada através da administração de cápsulas (oleosas ou pó), solução oral oleosa ou pó. Variando de 800 a 50.000 UI por dose. A biodisponibilidade da vitamina D administrada pela VO é baixa devido a sua característica hidrofóbica (JUNQUEIRA, 2018; ATEF, 2018).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Desenvolver e avaliar filmes orodispersíveis contendo: 5-hidroxitriptofano (50 mg); bromoprida (5 mg); coenzima Q10 (20 mg); hidroxizina (25 mg); melatonina (3 mg); resveratrol (5 mg); tadalafila (10 mg); vitamina B12 (1 mg); e vitamina D3 (2000 UI).

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Desenvolver filmes orodispersíveis contendo diferentes IFAs utilizando-se de uma formulação base única para incorporação individual;
- Obter filmes adequados em relação as características organolépticas esperadas;
- Avaliar a variação do peso dos filmes;
- Avaliar a uniformidade de conteúdo dos filmes durante 180 dias, com avaliações em intervalos determinados;
- Determinar a estabilidade em relação à manutenção do teor e às propriedades organolépticas durante 180 dias dos filmes armazenados em temperatura ambiente, com os intervalos de tempo subsequentes ao tempo 0 inicial: T=0 (inicial), T=30 (30 dias), T=60 (60 dias), T=90 (90 dias), T=120 (120 dias), T=150 (150 dias) e T=180 (180 dias).

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 MATERIAIS UTILIZADOS**

#### **4.1.1 Reagentes e equipamentos**

Os reagentes utilizados durante as análises possuíam certificação de pureza de grau CLAE (J.T. Baker, LAS do Brasil, Aparecida de Goiânia-GO, Brasil e Sigma Aldrich, São Paulo – SP, Brasil). A água ultra purificada utilizada durante todos os experimentos, foi obtida através do equipamento AquaMax-Ultra 370 (Young Lin, Anyang, Coréia). As substâncias padrões de referência utilizados são padrões primários farmacopeicos de trabalho USP (Rockville, MD, EUA). As fases móveis preparadas preliminarmente à realização das leituras foram filtradas através de uma membrana filtrante de 0,45 µm de porosidade (RC-45/15 MS, Chromafil, Düren, Alemanha) e foram desgaseificadas com auxílio de equipamento ultra-sônico (1600A, Unique, Indaiatuba, Brasil) por 30 minutos.

As análises por CLAE foram realizadas em sistema de cromatografia líquida qualificado e calibrado Agilent Infinity 1260 (EUA) composto por bomba binária (DEACB03781), desgaseificador (JPAAB06432), detector UV/Vis (DEACN13590), injetor automático (DEAAC12590) e software de controle (OpenLAB).

### **4.2 MANIPULAÇÃO DOS FILMES**

A manipulação dos filmes orodispersíveis foi realizada seguindo a formulação padrão descrita por Ferreira e colaboradores (2018b) no livro Guia Prático da Farmácia Magistral 5ª edição. Os excipientes, as vidrarias, balanças e outros insumos utilizados já estavam disponíveis para utilização no momento da manipulação e haviam sido previamente calibrados (quando aplicado).

#### 4.2.1 Formulação base para filmes

A formulação base dos filmes orais utilizada neste estudo se encontra descrita na Tabela 4. Os filmes utilizados no estudo possuem a dimensão de 9 cm<sup>2</sup>. Com estas dimensões, o peso unitário de cada filme varia em torno de 110 mg.

**Tabela 4** – Formulação quantitativa do veículo base para filmes utilizado, assim como a função dos mesmos na formulação.

INGREDIENTE	% (m/m)	FUNÇÃO
Goma xantana grau alimentício	0,06	Polímero filmógeno
Goma carragena Kappa	0,37	Polímero filmógeno
Pullulan	16 g	Polímero filmógeno
Sorbato de Potássio	0,2	Conservante
Benzoato de sódio	0,1	Conservante
Acessulfamo de potássio	0,5	Edulcorante
Sucralose	0,3	Edulcorante
Lecitina de soja (pó)	0,5-2,0	Emulsificante/corretor de sabor
<i>Simeticone 7-9245 emulsion 30%</i>	0,5-1,0	Antiespumante
Manitol	2	Edulcorante
Mentol	1	Mascaramento de sabor
PEG 400	2	Plastificante
Polissorbato 80	1	Emulsificante/plastificante
Propilenoglicol	1,75	Co-solvente
Flavorizante	qs (0,5-1)	Flavorizante
Água purificada qsp	100	Veículo

%; porcentagem; g: gramas; m/m: relação entre massas; qs: quantidade suficiente.

Fonte: FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018b.

#### Procedimento de preparo:

Para o preparo da base, primeiramente foram dissolvidos o benzoato de sódio, o sorbato de potássio, o acessulfamo de potássio, a sucralose, o manitol, a goma xantana, a goma carragena, o Pullulan e o flavorizante em cerca de 70 g de água

purificada (obtida em osmose reversa). Em um béquer, foram misturados o propilenoglicol, o polissorbato 80 e o mentol (previamente pulverizado em gral). As duas soluções obtidas foram incorporadas sob leve agitação e foram adicionados o PEG 400, a lecitina de soja e a simeticona, sendo a solução lentamente homogeneizada após cada adição. O peso final foi ajustado com água purificada e a base foi envasada em frasco âmbar. O preparo prévio da base se deu para facilitar a manipulação dos filmes.

#### 4.2.2 Concentração de cada IFA

A concentração final do IFA em cada filme manipulado encontra-se descrita na Tabela 5.

**Tabela 5** – Concentração de ativo por filme em mg definida para o estudo.

<b>IFA</b>	<b>Concentração por filme (mg)</b>
5-hidroxitriptofano	50
Bromoprida	5
Coenzima Q10	20
Hidroxizina	25
Melatonina	3
Resveratrol	5
Tadalafila	10
Vitamina B12	1
Vitamina D3	0,05 (2.000 UI)

IFA: insumo farmacêutico ativo; mg: miligramas; UI: unidade internacional.

Nos sites dos fornecedores de matérias primas, os mesmos dispõem as fichas técnicas de cada um dos ativos recomenda as seguintes dosagens: para o 5-hidroxitriptofano, o recomendado é a ingestão de 50 mg a 150 mg/dia, divididos em até 3 doses; para a bromoprida, 20 mg a 60 mg/dia, a depender do peso do paciente, divididos em 4 doses; para a coenzima Q10, 10 mg a 30 mg/dia; para a hidroxizina, de 25 a 100 mg/dia, em até 4 doses para tratamento de prurido; para a melatonina, as dosagens variam de 0,3 mg a 6 mg, com o máximo de 10 mg diários; para o resveratrol, de 5 mg a 15 mg, com dose máxima diária de 30 mg; para a tadalafila,

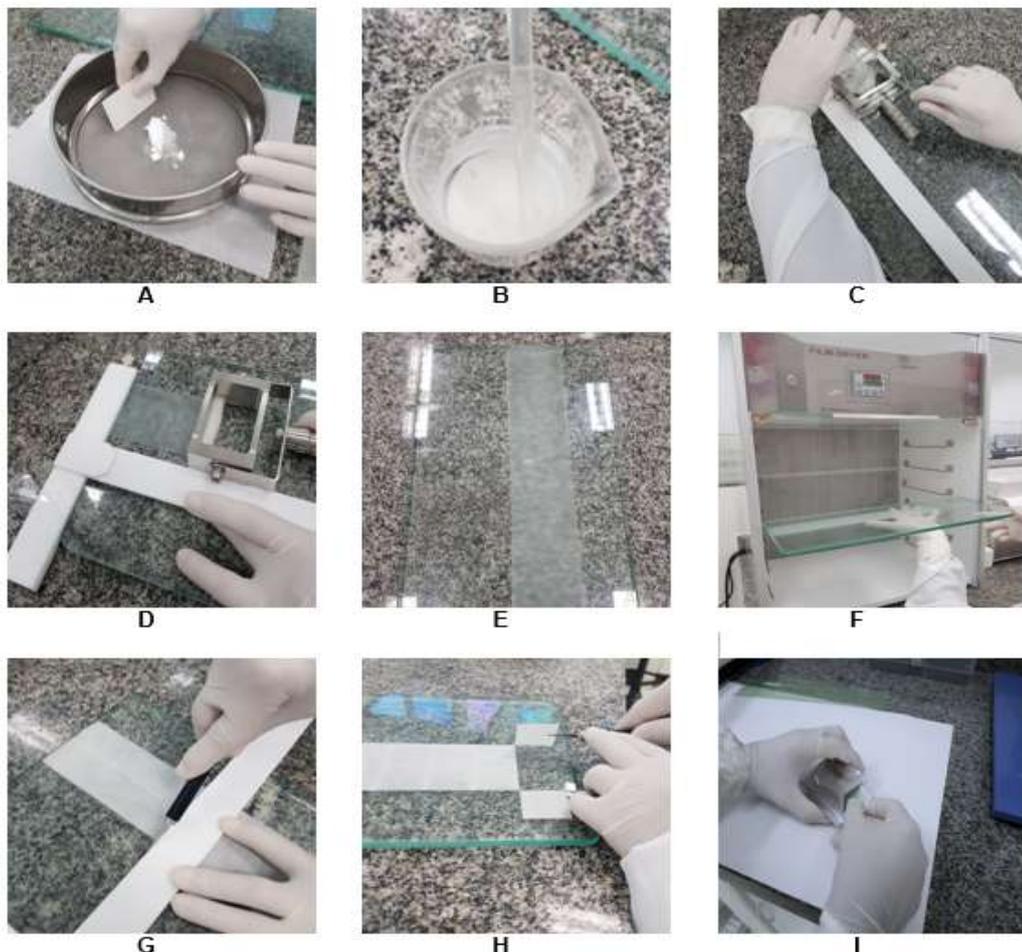
máximo diário de 20 mg; para a vitamina B12 1 mg diário; e para a vitamina D3, de 400 UI a 100.000 UI diários (INFINITY FARMA 2019a, b, c, d, e, f, g, h; DERMOMANIPULAÇÕES, 2019)

Após a definição da dosagem de cada um dos IFAs, foi realizado o cálculo da quantidade de base e da quantidade de cada um dos IFAs que seriam necessários para se obter 120 unidades de cada. Assim que a base se encontra pesada, o IFA é vertido no recipiente (béquer), é adicionado o agente gelificante e inicia-se o procedimento de laminação.

#### 4.2.3 Procedimento de preparo dos filmes

Na Figura 4, estão elucidados os passos para manipulação de filmes.

**Figura 4** – Detalhamento do processo de laminação



Fonte: o autor.

Este procedimento, subdividido de A a I, constitui as seguintes operações farmacotécnicas: A – tamisação do IFA e do manitol para incorporação dos mesmos na base; B – IFA + manitol + base incorporados e homogeneizados; C – deposição da solução filmógena no interior do dispositivo laminador; D – início do processo de laminação; E – lâmina de filme sobre a placa de vidro após o processo de laminação; F: inserção da placa de vidro na estufa para secagem da lâmina de filme; G – corte dos filmes com auxílio de guia plástica e de estilete; H – filmes cortados no tamanho desejado; I – inserção dos filmes em embalagem de papel laminado.

#### 4.3 VARIAÇÃO DE PESO

A determinação da variação do peso foi realizada com auxílio de balança analítica digital (AY220, Shimadzu, Japão) previamente calibrada. Esta balança, conectada a um computador com um *software* de cálculos programado, informa-nos a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação do ensaio. A determinação da variação do peso foi realizada em cada lote de filmes contendo os diferentes IFAs produzidos. O ensaio foi realizado no tempo inicial de cada fármaco, avaliando-se o peso individual de 20 amostras de cada lote preparado e obtendo a média destes valores (PATEL *et al.*, 2012; TOMAR *et al.*, 2012; FERREIRA, BRANDÃO e RAPOSO, 2017). Como a FF não possui especificação de método de acordo com as farmacopeias, o método utilizado foi o para cálculo da variação do peso de comprimidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

#### 4.4 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração não está descrito em nenhuma farmacopeia vigente para filmes, sendo utilizado o método para comprimidos e cápsulas. O ensaio é finalizado quando nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável.

Para realização do teste, um conjunto de seis tubos, acoplado a uma cesta foi imerso em um béquer de 1 L contendo água purificada obtida em osmose reversa. Este béquer estava compreendido dentro de um recipiente contendo água onde um termostato é responsável pela manutenção da temperatura a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A imersão da cesta ocorre através de um mecanismo automatizado programado para se movimentar verticalmente em velocidade constante, nos sentidos ascendente e descendente (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Foram dispostos seis filmes em cada um dos seis tubos da cesta, sendo adicionado um disco plástico a cada tubo para fixação do filme na base do tubo. O aparelho, cuja temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  já estava estabilizada, é acionado e o mecanismo de movimentação inicia. O modelo do equipamento desintegrador utilizado foi o 301AC – Ética Equipamentos Científicos S.A., São Paulo, Brasil. O tempo descrito na literatura para esta FF é de até 1 minuto, sendo o movimento do mecanismo interrompido após 1 minuto e a contabilização do tempo de desintegração feita antes do desligamento do aparelho. A contagem do tempo foi realizada com auxílio de aparelho cronômetro modelo CD-2800, Instrutherm – São Paulo, Brasil.

#### 4.5 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

O ensaio de uniformidade de conteúdo (UC) avalia através do preparo de 10 soluções amostra a porcentagem de recuperação do fármaco em relação a um padrão analítico. O teor demonstrado pela amostra pode variar entre 85% a 115% em relação ao padrão, com no máximo duas das amostras com uma variação superior ou inferior a estes valores. O ensaio em si é descrito pela Farmacopeia Brasileira (2019), mas os métodos de análise de cada um dos fármacos encontra-se descrito no sub item 4.5.1. O ensaio de uniformidade de conteúdo foi realizado nos tempos  $T=0$  (inicial),  $T=30$  (30 dias),  $T=60$  (60 dias),  $T=90$  (90 dias),  $T=120$  (120 dias),  $T=150$  (150 dias) e  $T=180$  (180 dias).

#### 4.5.1 Condições cromatográficas

As determinações cromatográficas foram baseadas em métodos oficiais para os IFAs ou seus produtos finais, com pequenas modificações, quando necessário. As fontes utilizadas foram: Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010); *United States Pharmacopeia* (USP) 40ª ed. (2017), 41ª ed. (2018) e 42ª ed. (2019); e *British Pharmacopoeia* 2017, 2018 e 2019.

As condições cromatográficas exatas utilizadas para cada IFA estão indicadas na Tabela 6, assim como a procedência dos métodos utilizados. As colunas cromatográficas foram conectadas com uma pré-coluna (4,0 × 3,0 mm, 5 µm) de mesmo composição e adquiridas do mesmo fornecedor das colunas principais.

**Tabela 6** – Condições cromatográficas utilizadas na avaliação de cada IFA, assim como a referência de onde o método foi retirado.

IFA	Composição da fase móvel (v/v)	Concentração de trabalho (mg/mL)	Coluna	Fluxo (mL/min)	$\lambda$ (nm)	Referência
<b>5-HTP</b>	Metanol 3% em tampão fosfato 0,05M	50 em FM; injeção de 20 $\mu$ L	C18, 4,6mm $\times$ 250 mm, a 25 $^{\circ}$ C	1,5	275	ADDOTEY E ADOSRAKU, 2016*
<b>Bromoprida</b>	Tampão fosfato pH 7,0 e acetonitrila (60:40)	80, em água e acetonitrila (3:2); injeção de 20 $\mu$ L	L11, 4,6mm $\times$ 250 mm, a 25 $^{\circ}$ C	1,0	310	FARMACOPEIA BRASILEIRA 5 <sup>a</sup> EDIÇÃO, 2010
<b>Coenzima Q10</b>	Metanol e etanol (65:35)	1000 em etanol; injeção de 10 $\mu$ L	C18, 4,6mm $\times$ 150 mm, a 35 $^{\circ}$ C	1,0	275	USP 40, 2017,
<b>Hidroxizina</b>	Acetonitrila e Tampão fosfato (50:50)	100 $\mu$ g/mL em FM; injeção de 20 $\mu$ L	C18, 4,6mm $\times$ 250 mm, a 50 $^{\circ}$ C	1,5	232	USP 40, 2017
<b>Melatonina</b>	Acetonitrila e tampão fosfato pH 3,5 (25:75)	30 em FM; injeção de 20 $\mu$ L	C18, 4,6 mm $\times$ 150 mm, a 25 $^{\circ}$ C	1,0	222	USP 40, 2017

CONTINUA

<b>Resveratrol</b>	Acetonitrila e água (55:45)	50, em FM; injeção de 20 µL	C18, 4,6 m × 250mm, a 25 °C	1,4	307	POLONINI <i>et al.</i> , 2014*
<b>Tadalafila</b>	Acetonitrila, água e ácido trifluoroacético (35:65:1)	100, em água; injeção de 20 µL	C18, 4,6 mm × 150 mm, a 35 °C	1,0	285	USP 40, 2017
<b>Vitamina B12</b>	Água e metanol (7:13)	5, em água; injeção de 100 µL	C18, 4,6 mm × 150 mm, a 25 °C	0,5	361	USP 40, 2017
<b>Vitamina D3</b>	Água e metanol (3:97)	5, em metanol 90%; injeção de 100 µL	C18, 4,6 mm x 100 mm; a 25 °C	1,0	264	JUNQUEIRA 2018*

λ: comprimento de onda; µL: microlitro; M: molar; mg: miligrama; min: minuto; mL: mililitro; mm: milímetro; nm: nanômetro;  
USP: *United States Pharmacopoeia*; UV: ultravioleta; v/v: relação entre volumes;

\*Artigo onde o autor validou o método

## 4.6 ESTABILIDADE

A estabilidade das amostras foi avaliada em relação à manutenção do teor do fármaco quando doseado em comparação a padrão analítico e em relação à manutenção de suas propriedades organolépticas. Estas análises ocorreram em intervalos de tempo pré-determinados, sendo estes: inicial (T = 0), 30 dias (T = 30), 60 dias (T = 60), 90 dias (T = 90), 120 dias (T = 120), 150 dias (T = 150) e 180 dias (T=180).

Para se obter os resultados, foram utilizados os valores das médias das UC, em cada um dos tempos. Os resultados utilizados neste cálculo foram resultados relativos, estes foram calculados em relação ao percentual de recuperação do tempo inicial (T=0), que representa 100% do teor do IFA. Os resultados foram calculados em software Microsoft Office Excel 2013 (Seattle, Estados Unidos da América), apresentados em forma de média e desvio padrão. Os filmes foram considerados estáveis

Para ser considerado estável, os filmes deveriam apresentar um teor de recuperação em relação ao padrão entre 90% e 110%. Esta faixa de aceitação é a faixa descrita para o teor de produtos acabados (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

Após a manipulação e acondicionamento em embalagem laminada adequada, os filmes foram armazenados em temperatura ambiente ( $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), sob abrigo de luz, acondicionados em prateleira destinada ao armazenamento de amostras, com controle de umidade.

### 4.6.1 Doseamento

O doseamento do teor foi determinado com a análise do conteúdo individual de cada filme, sendo realizada a análise simultânea de 10 filmes, com a determinação da média e do desvio padrão. Os valores aceitáveis descritos na literatura são na faixa de 90% a 110% (USP 40, 2017; Farmacopeia Brasileira, 2019). O parâmetro de avaliação foi a porcentagem de recuperação em relação a T = 0. Os resultados foram expressos como “resultado relativo” porcentagem  $\pm$  desvio padrão e seus gráficos foram obtidos com auxílio do *software* PRISM 5.0 (GraphPad, EUA).

#### **4.6.2 Propriedades organolépticas**

A avaliação das propriedades organolépticas de um filme são realizadas de maneira visual, avaliando se os mesmos mantiveram a conformação descrita para a FF na Farmacopeia Europeia que a partir da oitava edição já descreve a FF (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2018). As características avaliadas são: se o filme mantém a aparência homogênea, sendo translúcido ou opaco; se se mantém íntegro; se a cor é uniforme no filme, se o odor e o sabor se encontram adequados para promoverem a aceitação do paciente (FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 VARIAÇÃO DE PESO

Após a pesagem individual das 20 amostras, foram calculados as medidas de posição (médias), e as medidas de dispersão (desvios padrão e coeficientes de variação) através do *software*. Os resultados obtidos encontram-se dispostos na Tabela 7, sendo apresentados com seus respectivos coeficientes de variação.

**Tabela 7** – Resultados dos testes de variação do peso realizados nos filmes.

IFA	Peso médio (mg)	C.V. (%)
5-hidroxitriptofano	111,7 ± 2,5	2,2
Bromoprida	109,8 ± 1,8	1,7
Coenzima Q10	110,3 ± 2,1	1,9
Hidroxizina	108,3 ± 3,0	2,7
Melatonina	106,0 ± 3,4	3,2
Resveratrol	108,4 ± 3,3	3,1
Tadalafila	109,3 ± 2,9	2,7
Vitamina B12	110,7 ± 2,7	2,4
Vitamina D3	107,4 ± 2,5	2,4
<b>Média</b>	109,1 ± 1,8	3,1

%; porcentagem; C.V.: coeficiente de variação; IFA: insumo farmacêutico ativo; mg: miligramas.

\*Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão

Os resultados obtidos encontram-se congruentes entre si, com a média da medida de todos os filmes equivalente a 109,1 ± 1,8 e o coeficiente de variação de 3,1. Estes resultados encontram-se dentro do estipulado por Ferreira e colaboradores (2017), que ao desenvolver um trabalho com o mesmo dispositivo laminador utilizado neste estudo, ao avaliar a produção em pequena escala de filmes orais, descreveu que o peso médio dos filmes com 9 cm<sup>2</sup>, como os utilizados no estudo, deve variar entre 100 mg e 120 mg. Neste estudo, os cálculos iniciais foram realizados para que a estimativa do peso seco dos filmes fosse de 110 mg. Os ativos incorporados na base apresentavam diferentes dosagens, variando entre 50 mg e 1 mg. Esta variação de

dosagem em conjunto com a obtenção de um peso médio dentro do esperado, atesta que o método de manipulação e a formulação base única são adequados para obtenção de filmes contendo diferentes IFAs e mostra a acurácia do método.

### 5.3 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração para filmes não está descrito especificamente na farmacopeia, sendo realizado conforme descrição para FF sólidas e os resultados obtidos encontram-se dispostos na Tabela 8.

**Tabela 8** – Tempo de desintegração dos filmes em segundos.

<b>Filme</b>	<b>Tempo de desintegração (segundos)</b>
Filme inerte	25,43
5-hidroxitriptofano	29,51
Bromoprida	26,38
Coenzima Q10	30,16
Hidroxizina	25,49
Melatonina	26,03
Resveratrol	26,31
Tadalafila	27,52
Vitamina B12	29,58
Vitamina D3	27,01
<b>Média</b>	<b>27,35 ± 1,78</b>

Os resultados obtidos são compatíveis com os descritos por Vuddanda *et al.* (2017), que ao realizar a desintegração de filmes obteve resultados inferiores a um minuto sem significância estatística entre os valores. Nos filmes deste estudo, a média dos resultados obtidos é de 27,35 ± 1,78, valor abaixo de um minuto. A realização do ensaio de desintegração, segundo Adrover e Nobili (2015), pode não ser fidedigna, pois o método não é específico para a FF, podendo resultar em valores superestimados.

#### 5.4 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Os resultados obtidos através da análise de UC de 10 amostras será apresentado na forma de porcentagem, que indica o percentual de recuperação do fármaco em relação ao padrão analítico e em miligramas, representando seu conteúdo em relação à dose estimada ao se manipular os filmes.

As uniformidades de conteúdo foram avaliadas segundo a conformidade ou não ao estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2019), que determina que o teor deve estar contido entre 85% e 115%.

### 5.4.1 5-Hidroxitriptofano

**Tabela 9** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de 5-hidroxitriptofano, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120		T = 150	
	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)								
1	93,48	46,74	101,90	50,95	93,94	46,97	93,46	46,73	99,25	49,625	99,87	49,935
2	99,33	49,67	99,26	49,63	98,51	49,26	96,35	48,18	96,78	48,39	100,11	50,055
3	98,07	49,04	98,23	49,12	100,68	50,34	93,18	46,59	98,44	49,22	96,51	48,255
4	100,70	50,35	96,94	48,47	99,60	49,80	98,55	49,28	98,45	49,225	98,97	49,485
5	102,30	51,15	99,19	49,60	101,43	50,72	95,41	47,71	97,60	48,8	100,41	50,205
6	98,03	49,02	96,74	48,37	105,15	52,58	95,80	47,90	96,54	48,27	101,50	50,75
7	98,61	49,31	102,15	51,08	100,90	50,45	96,21	48,11	97,43	48,715	100,78	50,39
8	98,42	49,21	101,21	50,61	94,44	47,22	93,50	46,75	94,48	47,24	98,47	49,235
9	101,81	50,91	102,39	51,20	100,92	50,46	96,42	48,21	96,26	48,13	103,64	51,82
10	93,58	46,79	99,53	49,77	100,16	50,08	96,52	48,26	96,24	48,12	103,28	51,64
<b>M (%)</b>	98,43 ± 2,9		99,75 ± 2,0		99,57 ± 3,3		95,54 ± 1,7		97,15 ± 1,4		100,35 ± 2,9	
<b>M (mg)</b>	49,22 ± 1,5		49,88 ± 1,0		49,79 ± 1,6		47,77 ± 0,8		48,58 ± 0,7		50,18 ± 1,5	

%: porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

A UC se manteve dentro dos padrões durante todo o período de análise (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.4.2 Bromoprida

**Tabela 10** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de bromoprida, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120		T = 150		T = 180	
UC	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)						
1	97,50	4,88	87,48	4,37	97,06	4,85	97,81	4,89	95,61	4,78	93,05	4,65	<b>119,59</b>	5,98
2	97,92	4,90	95,14	4,76	99,27	4,96	95,59	4,78	94,70	4,74	93,91	4,70	108,41	5,42
3	101,75	5,09	87,59	4,38	97,99	4,90	97,77	4,89	93,39	4,67	97,27	4,86	112,52	5,63
4	102,24	5,11	99,89	4,99	95,46	4,77	97,68	4,88	97,35	4,87	95,72	4,79	101,59	5,08
5	96,94	4,85	87,44	4,37	94,82	4,74	99,70	4,99	97,18	4,86	94,19	4,71	112,19	5,61
6	96,04	4,80	93,41	4,67	93,48	4,67	93,88	4,69	98,88	4,94	96,39	4,82	107,40	5,37
7	95,60	4,78	92,93	4,65	93,91	4,70	94,86	4,74	97,63	4,88	98,50	4,93	103,02	5,15
8	98,17	4,91	97,92	4,90	96,15	4,81	96,55	4,83	93,68	4,68	97,74	4,89	105,46	5,27
9	99,92	5,00	101,40	5,07	97,70	4,89	98,51	4,93	94,43	4,72	96,70	4,84	112,19	5,61
10	103,88	5,19	101,53	5,08	98,04	4,90	93,16	4,66	93,99	4,70	97,15	4,86	103,85	5,19
<b>M (%)</b>	99,00 ± 2,82		94,47 ± 5,66		96,39 ± 1,94		96,55 ± 1,94		95,68 ± 1,9		96,06 ± 1,80		108,62 ± 5,54	
<b>M (mg)</b>	4,95 ± 0,14		4,72 ± 0,28		4,81 ± 0,10		4,83 ± 0,10		4,78 ± 0,09		4,8 ± 0,09		5,43 ± 0,35	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

A UC se manteve dentro dos padrões durante 180 dias de análise, mas apresentou um valor acima do aceito pela farmacopeia no último período de avaliação. Para o ensaio ser aceito, até dois valores podem apresentar valores fora dos limites, por isto essa UC ainda está em conformidade (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.4.3 Coenzima Q10

**Tabela 11** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de coenzima Q10, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120		T = 150		T = 180	
UC	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)
1	93,06	18,61	98,32	19,66	102,57	20,51	97,53	19,51	92,34	18,47	102,49	20,50	98,07	19,61
2	100,73	20,15	97,45	19,49	104,76	20,95	99,27	19,85	102,29	20,46	104,92	20,98	98,52	19,70
3	93,96	18,79	96,56	19,31	100,13	20,03	95,89	19,18	97,33	19,47	105,66	21,13	101,74	20,35
4	93,21	18,64	104,71	20,94	112,10	22,42	100,34	20,07	97,06	19,41	102,08	20,42	101,03	20,21
5	100,81	20,16	104,47	20,89	95,43	19,09	98,27	19,65	99,60	19,92	96,27	19,25	104,76	20,95
6	93,80	18,76	97,75	19,55	106,66	21,33	100,62	20,12	106,46	21,29	92,91	18,58	104,15	20,83
7	92,18	18,44	96,86	19,37	102,96	20,59	102,94	20,59	95,37	19,07	96,35	19,27	99,73	19,95
8	100,39	20,08	97,76	19,55	101,94	20,39	102,20	20,44	96,06	19,21	96,53	19,31	106,38	21,28
9	96,86	19,37	96,31	19,26	100,57	20,11	96,75	19,35	104,36	20,87	106,52	21,30	99,73	19,95
10	100,52	20,10	98,12	19,62	98,28	19,66	97,42	19,48	105,75	21,15	104,43	20,89	98,43	19,69
<b>M (%)</b>	96,60 ± 3,83		98,83 ± 3,10		102,54 ± 4,62		99,12 ± 2,36		99,66 ± 4,82		100,82 ± 4,85		101,25 ± 2,93	
<b>M (mg)</b>	19,32 ± 0,74		19,77 ± 0,62		20,51 ± 0,92		19,82 ± 0,47		19,93 ± 0,96		20,16 ± 0,97		20,25 ± 0,59	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

A UC se manteve conforme durante 180 dias de análise, não apresentando nenhum valor abaixo de 85% nem acima de 115% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

#### 5.4.4 Hidroxizina

**Tabela 12** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de hidroxizina, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60	
	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)
1	95,46	23,87	91,89	22,97	<b>80,85</b>	20,21
2	97,95	24,49	96,46	24,12	<b>73,74</b>	18,44
3	97,23	24,31	94,75	23,69	<b>73,00</b>	18,25
4	99,18	24,80	90,90	22,73	<b>79,20</b>	19,80
5	98,52	24,63	97,20	24,30	<b>77,38</b>	19,35
6	97,10	24,28	99,80	24,95	<b>75,38</b>	18,85
7	99,24	24,81	94,97	23,74	<b>74,63</b>	18,66
8	97,57	24,39	88,42	22,11	<b>80,75</b>	20,19
9	98,48	24,62	87,66	21,92	<b>81,58</b>	20,40
10	99,12	24,78	97,47	24,37	<b>75,29</b>	18,82
<b>M (%)</b>	97,99 ± 1,19		93,95 ± 4,33		77,18 ± 3,20	
<b>M (mg)</b>	24,50 ± 0,30		23,49 ± 1,08		19,30 ± 0,80	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

Os filmes contendo hidroxizina, ao serem analisados pelo método de UC, só demonstraram conformidade até o tempo de análise 30 dias. No tempo subsequente, todos os filmes analisados demonstraram valores abaixo do aceitável, que é 85% do fármaco em relação a um padrão analítico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.4.5 Melatonina

**Tabela 13** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de melatonina, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120		T = 150		T = 180	
	R (%)	R (mg)												
1	96,54	2,90	96,81	2,90	98,47	2,95	94,56	2,84	101,91	3,06	97,92	2,94	91,12	2,73
2	95,15	2,85	97,46	2,92	94,02	2,82	96,40	2,89	92,40	2,77	94,13	2,82	94,97	2,85
3	98,41	2,95	97,75	2,93	94,99	2,85	93,55	2,81	94,45	2,83	95,75	2,87	88,02	2,64
4	98,05	2,94	105,94	3,18	97,92	2,94	95,56	2,87	105,93	3,18	95,69	2,87	95,04	2,85
5	98,75	2,96	96,83	2,90	97,32	2,92	97,58	2,93	99,11	2,97	94,99	2,85	94,04	2,82
6	97,41	2,92	100,82	3,02	98,38	2,95	94,42	2,83	96,97	2,91	102,84	3,09	90,16	2,70
7	99,65	2,99	96,94	2,91	95,79	2,87	101,82	3,05	93,63	2,81	102,78	3,08	89,40	2,68
8	97,26	2,92	97,00	2,91	92,41	2,77	89,62	2,69	97,05	2,91	102,46	3,07	92,33	2,77
9	101,71	3,05	97,58	2,93	96,96	2,91	91,85	2,76	99,70	2,99	109,46	3,28	90,02	2,70
10	97,06	2,91	97,72	2,93	93,73	2,81	97,35	2,92	104,39	3,13	96,63	2,90	91,75	2,75
<b>M (%)</b>	98,00 ± 1,80		98,49 ± 2,87		96,00 ± 2,40		95,27 ± 3,36		98,55 ± 4,53		99,27 ± 4,92		91,69 ± 2,41	
<b>M (mg)</b>	2,94 ± 0,05		2,95 ± 0,09		2,88 ± 0,06		2,86 ± 0,10		2,96 ± 0,14		2,98 ± 0,15		2,75 ± 0,07	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

A UC se manteve conforme durante 180 dias de análise, não apresentando nenhum valor abaixo de 85% nem acima de 115% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.4.6 Resveratrol

**Tabela 14** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de resveratrol, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120		T = 150		T = 180	
	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)
1	95,80	4,79	101,46	5,07	98,53	4,93	98,23	4,91	99,80	4,99	97,17	4,86	98,55	4,93
2	98,99	4,95	100,84	5,04	97,86	4,89	95,10	4,76	97,58	4,88	98,34	4,92	94,33	4,72
3	99,75	4,99	100,87	5,04	101,64	5,08	98,84	4,94	93,55	4,68	96,03	4,80	101,76	5,09
4	104,06	5,20	98,48	4,92	99,59	4,98	95,01	4,75	93,40	4,67	95,91	4,80	101,08	5,05
5	101,01	5,05	100,98	5,05	100,31	5,02	93,06	4,65	94,25	4,71	100,00	5,00	92,88	4,64
6	94,03	4,70	98,93	4,95	99,60	4,98	95,36	4,77	100,81	5,04	96,18	4,81	99,36	4,97
7	100,98	5,05	100,61	5,03	96,34	4,82	99,82	4,99	94,58	4,73	99,46	4,97	101,76	5,09
8	100,99	5,05	100,62	5,03	97,89	4,89	94,05	4,70	93,46	4,67	100,25	5,01	103,13	5,16
9	104,00	5,20	100,78	5,04	99,91	5,00	97,09	4,85	100,61	5,03	99,07	4,95	95,82	4,79
10	100,03	5,00	101,63	5,08	100,05	5,00	96,70	4,84	93,63	4,68	99,57	4,98	101,37	5,07
<b>M (%)</b>	99,96 ± 3,16		100,52 ± 1,02		99,17 ± 1,52		96,33 ± 2,18		96,17 ± 3,18		98,20 ± 1,72		99,00 ± 3,53	
<b>M (mg)</b>	5,00 ± 0,16		5,03 ± 0,05		4,96 ± 0,08		4,82 ± 0,11		4,81 ± 0,16		4,91 ± 0,09		4,95 ± 0,18	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

Durante os 180 dias de análise, nenhuma das amostras avaliadas pelo método de UC demonstrou valores fora do aceito (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.4.7 Tadalafila

**Tabela 15** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de tadalafila, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120		T = 150		T = 180	
	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)								
<b>1</b>	104,57	10,46	102,00	10,20	104,58	10,46	100,62	10,06	104,01	10,40	101,76	10,18	98,47	9,85
<b>2</b>	110,14	11,01	100,58	10,06	103,45	10,35	102,10	10,21	104,31	10,43	90,85	9,09	93,63	9,36
<b>3</b>	104,55	10,46	102,80	10,28	101,00	10,10	100,42	10,04	102,26	10,23	101,20	10,12	94,40	9,44
<b>4</b>	103,08	10,31	99,45	9,95	105,40	10,54	100,86	10,09	104,18	10,42	102,59	10,26	92,80	9,28
<b>5</b>	104,28	10,43	101,31	10,13	99,12	9,91	100,60	10,06	103,52	10,35	97,50	9,75	97,50	9,75
<b>6</b>	101,13	10,11	102,47	10,25	98,10	9,81	100,61	10,06	101,74	10,17	91,46	9,15	92,34	9,23
<b>7</b>	106,01	10,60	102,37	10,24	98,98	9,90	99,27	9,93	103,89	10,39	95,51	9,55	96,75	9,68
<b>8</b>	104,40	10,44	99,68	9,97	98,51	9,85	99,58	9,96	102,32	10,23	100,55	10,06	99,16	9,92
<b>9</b>	106,76	10,68	103,71	10,37	98,10	9,81	102,71	10,27	104,19	10,42	100,11	10,01	98,88	9,89
<b>10</b>	107,72	10,77	100,97	10,10	99,74	9,97	101,95	10,20	102,73	10,27	89,27	8,93	98,90	9,89
<b>M (%)</b>	105,26 ± 2,52		101,53 ± 1,38		100,70 ± 2,78		100,87 ± 1,09		103,32 ± 0,96		97,08 ± 4,99		96,28 ± 2,72	
<b>M (mg)</b>	10,53 ± 0,25		10,15 ± 0,14		10,07 ± 0,28		10,09 ± 0,11		10,33 ± 0,10		9,71 ± 0,50		9,63 ± 0,27	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

Nenhum valor obtido pelo ensaio, em todos os tempos de análise esteve fora dos parâmetros farmacopeicos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.4.8 Vitamina B12

**Tabela 16** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de vitamina B12, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120		T = 150		T = 180	
UC	R (%)	R (mg)												
1	102,35	1,02	104,42	1,04	109,29	1,09	104,64	1,05	108,13	1,08	106,34	1,06	101,14	1,01
2	104,23	1,04	111,18	1,11	107,95	1,08	106,62	1,07	107,98	1,08	108,78	1,09	98,36	0,98
3	103,78	1,04	105,45	1,05	109,90	1,10	107,67	1,08	101,77	1,02	106,66	1,07	103,96	1,04
4	103,05	1,03	112,33	1,12	105,27	1,05	108,81	1,09	106,78	1,07	107,06	1,07	102,75	1,03
5	104,99	1,05	105,24	1,05	105,89	1,06	108,28	1,08	107,09	1,07	109,50	1,10	103,84	1,04
6	110,69	1,11	105,63	1,06	108,46	1,08	107,46	1,07	101,77	1,02	108,68	1,09	98,30	0,98
7	110,31	1,10	110,92	1,11	109,88	1,10	110,05	1,10	108,79	1,09	104,50	1,05	102,93	1,03
8	114,20	1,14	104,61	1,05	109,55	1,10	104,63	1,05	107,15	1,07	106,09	1,06	99,64	1,00
9	105,26	1,05	105,30	1,05	109,68	1,10	105,73	1,06	104,92	1,05	102,20	1,02	101,61	1,02
10	103,31	1,03	111,16	1,11	109,46	1,09	105,80	1,06	104,54	1,05	100,77	1,01	101,58	1,02
<b>M (%)</b>	106,22 ± 4,03		107,62 ± 3,29		108,53 ± 1,68		106,97 ± 1,80		105,89 ± 2,55		106,06 ± 2,85		101,41 ± 2,08	
<b>M (mg)</b>	10,6 ± 0,04		1,08 ± 0,03		1,09 ± 0,02		1,07 ± 0,02		1,06 ± 0,03		1,06 ± 0,03		1,01 ± 0,02	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

A UC se manteve conforme durante os 180 dias de análise, não apresentando nenhum valor abaixo de 85% nem acima de 115% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.4.9 Vitamina D3

**Tabela 17** – Uniformidade de conteúdo dos filmes de vitamina D3, durante os tempos de avaliação, expressos em relação ao percentual de recuperação do fármaco e em relação ao equivalente do ativo em miligramas.

Tempo	T = 0		T = 30		T = 60		T = 90		T = 120	
	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)	R (%)	R (mg)
<b>1</b>	97,14	1942,80	95,06	1901,20	96,51	1930,20	98,00	1960,00	<b>73,59</b>	1471,80
<b>2</b>	90,15	1803,00	96,23	1924,60	87,78	1755,60	97,70	1954,00	<b>84,92</b>	1698,40
<b>3</b>	100,57	2011,40	92,04	1840,80	98,47	1969,40	94,00	1880,00	<b>79,14</b>	1582,80
<b>4</b>	94,64	1892,80	93,23	1864,60	91,80	1836,00	98,27	1965,40	85,57	1711,40
<b>5</b>	94,00	1880,00	102,51	2050,20	92,24	1844,80	94,30	1886,00	<b>79,27</b>	1585,40
<b>6</b>	93,79	1875,80	94,57	1891,40	93,00	1860,00	95,06	1901,20	85,21	1704,20
<b>7</b>	88,21	1764,20	102,23	2044,60	99,04	1980,80	106,04	2120,80	<b>84,99</b>	1699,80
<b>8</b>	94,44	1888,80	100,57	2011,40	96,33	1926,60	95,41	1908,20	<b>74,73</b>	1494,60
<b>9</b>	100,52	2010,40	102,27	2045,40	97,06	1941,20	94,85	1897,00	<b>78,04</b>	1560,80
<b>10</b>	93,41	1868,20	95,17	1903,40	101,22	2024,40	94,72	1894,40	<b>71,94</b>	1438,80
<b>M (%)</b>	94,69 ± 3,95		97,39 ± 4,07		102,54 ± 4,62		95,35 ± 4,06		79,74 ± 5,22	
<b>M (mg)</b>	1893,80 ± 78,93		1947,80 ± 0,62		20,51 ± 81,42		1907,00 ± 81,14		1594 ± 104,46	

%; porcentagem; M: média dos resultados; mg: miligramas; R: resultado; T: tempo; UC: uniformidade de conteúdo

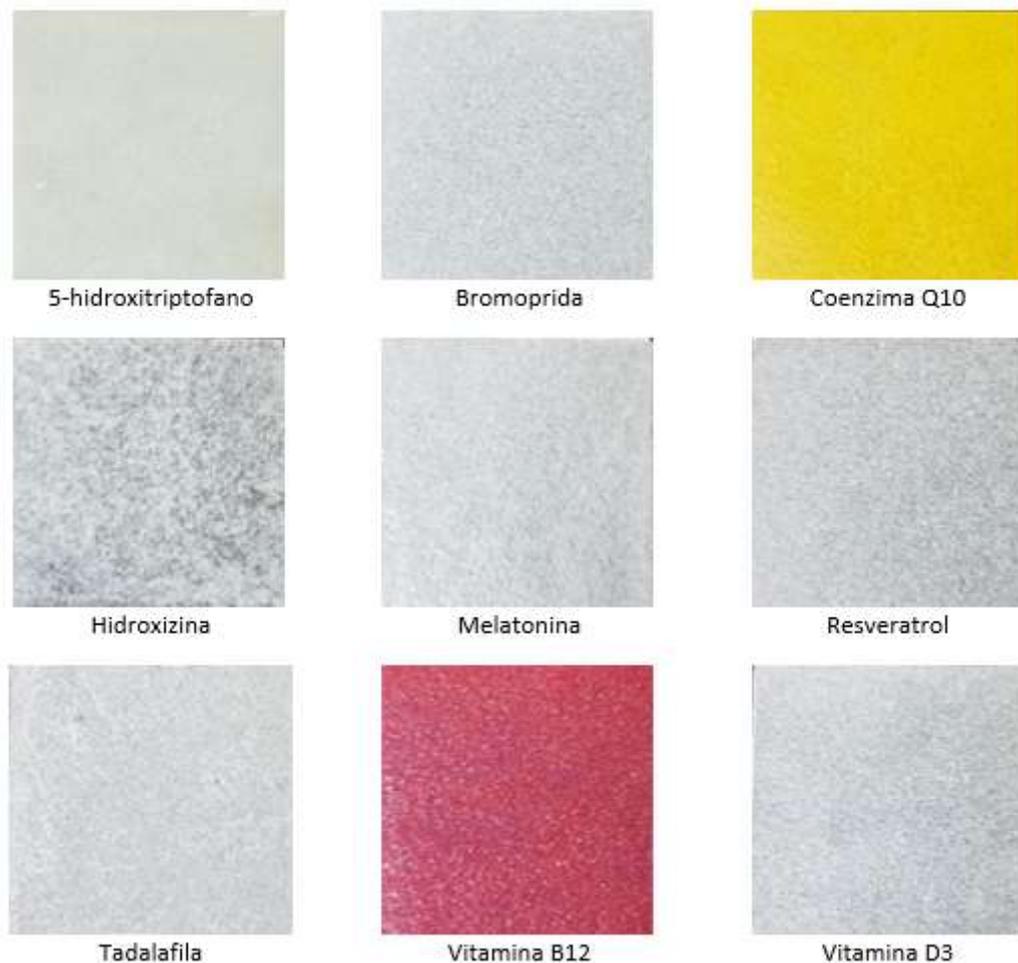
A UC se manteve conforme durante 90 dias de análise, sendo que na avaliação do tempo 120 dias, apenas duas amostras demonstraram valores acima do mínimo aceitável, que é 85% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

## 5.5 ESTABILIDADE

### 5.5.1 Propriedades organolépticas

Em relação à manutenção de suas propriedades organolépticas, os filmes variaram conforme a sua variação do teor. Isto posto, pode-se supor que ao apresentar alguma modificação em relação a sua cor, odor, aspecto tátil ou paladar, um filme poderá, caso seja avaliado, apresentar um teor de conteúdo do fármaco que o compõe inferior ao rotulado. A variação da estabilidade das propriedades organolépticas encontra-se disposta na Tabela 7 e as imagens no tempo inicial (T=0) dos filmes obtidos encontra-se na Figura 5.

**Figura 5** - Filmes com diferentes IFAs incorporados, no tempo inicial do estudo.



**Tabela 18** – Tempo (dias) em que as propriedades organolépticas dos filmes se conservaram adequadas.

<b>Insumo farmacêutico ativo</b>	<b>Tempo (dias)</b>
5-Hidroxitriptofano	150
Bromoprida	180
Coenzima Q10	180
Hidroxizina	30
Melatonina	180
Resveratrol	180
Tadalafila	180
Vitamina B12	180
Vitamina D3	90

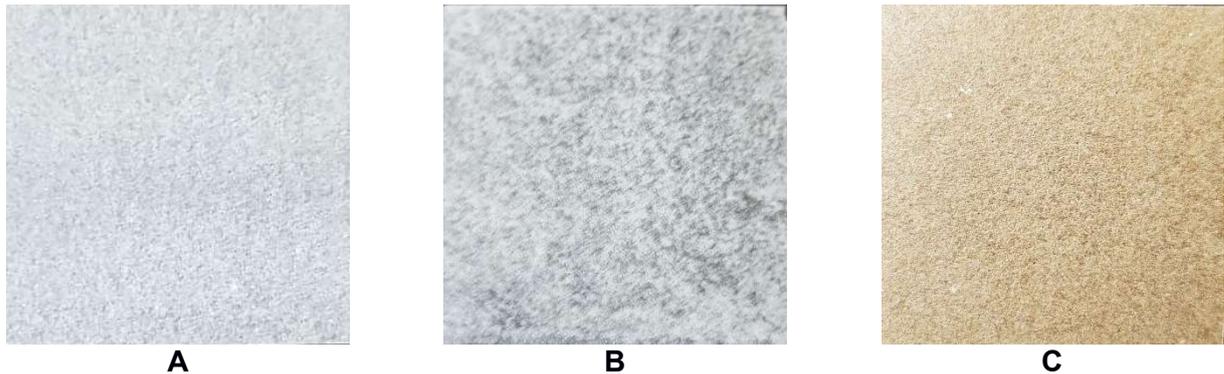
Os filmes contendo bromoprida, coenzima Q10, melatonina, resveratrol, tadalafila e vitamina B12 mantiveram características ideais, semelhantes às apresentadas no tempo inicial de avaliação durante os 180 dias do estudo. Os filmes de 5-hidroxitriptofano conservaram estas mesmas propriedades durante 150 dias.

Já os filmes de vitamina D3 ao serem avaliados no tempo 120 dias, demonstraram-se inadequados em relação à cor e ao aspecto tátil, por apresentarem modificação da cor e aparecimento de grumos. Com isto, pode-se afirmar que os filmes de vitamina D3 conservaram sua estabilidade em relação às propriedades organolépticas durante 90 dias, tempo em que ao serem avaliados, encontravam-se dentro dos padrões de aceitação. A dihidroxi-vitamina D (vitamina D3) é uma molécula instável quimicamente devido a sua conformação estrutural e ao receber estímulos variados (calor, umidade, e exposição ao ar) pode sofrer diferentes processos oxidativos. Estes processos oxidativos sofridos pela vitamina D3 levam à modificações visuais e podem ser os responsáveis pela estabilidade de apenas 90 dias dos filmes (JUNQUEIRA, 2018).

Em relação a manutenção de suas características físicas, os filmes contendo hidroxizina só conservaram sua estabilidade por 30 dias. Ao serem avaliados no tempo 60 dias, apresentavam-se higroscópicos, com modificação na cor e no odor, além da formação de grumos em sua superfície. A figura 6 mostra o filme de

hidroxizina com a coloração alterada (C) quando avaliado no T=60, em comparação com o filme de hidroxizina no T=0 (B) e a um filme inerte (A), sem adição de IFAs.

**Figura 6** – Filme inerte e filme de hidroxizina no tempo inicial, sem alteração e filme de hidroxizina com alteração da cor aos 60 dias de estudo.

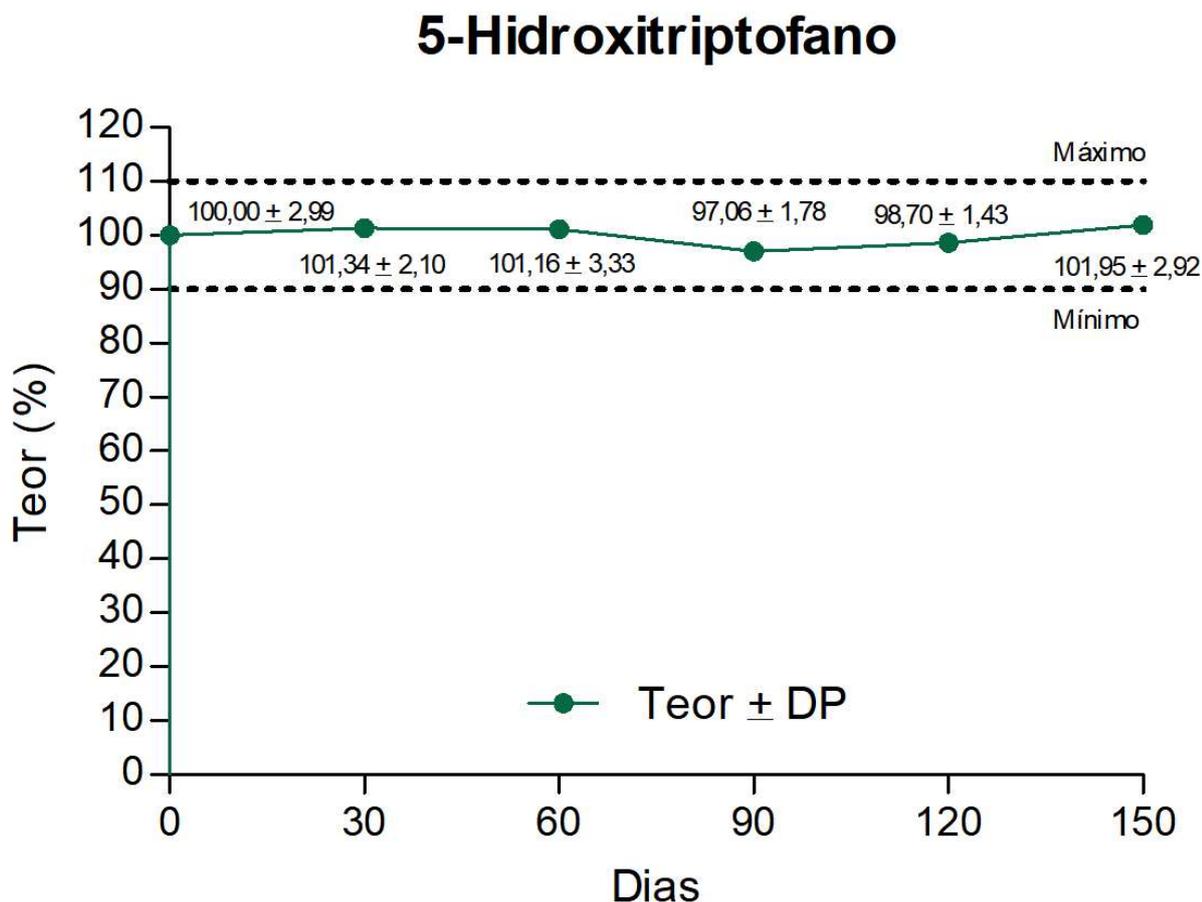


### 5.5.2 Doseamento

Para a estabilidade em relação ao teor do ativo contido nos filmes, foram utilizadas as médias das UC em cada um dos tempos de avaliação. O teor do tempo T=0 foi estabelecido como 100% e nos tempos subsequentes os resultados foram expressos em relação a este tempo.

### 5.5.2.1 5- Hidroxitriptofano

Figura 7 – Curva de estabilidade de filmes contendo 5-hidroxitriptofano.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

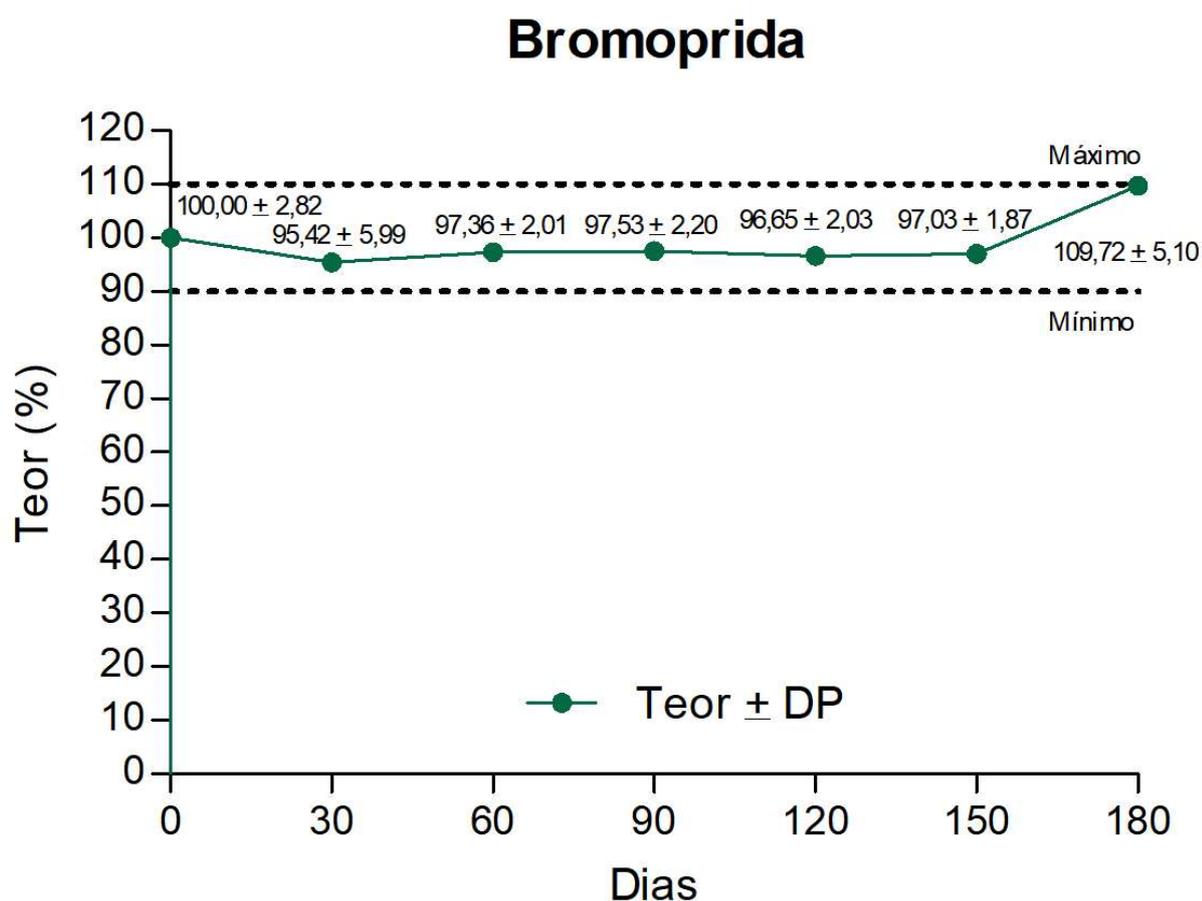
Os filmes contendo 50 mg de 5-HTP mostrou-se estável por 150 dias, com o teor no tempo final em conformidade com o estipulado para produtos acabados, cuja variação deve ser entre 90 e 110% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

A utilização deste nutracêutico vem crescendo e formas de aprimorar sua obtenção vêm sendo pesquisadas, porém estudos que comprovem sua estabilidade em formulações não estão disponíveis na literatura. A formulação de filmes poliméricos orodispersíveis é relativamente nova, com isto a incorporação de 5-HTP ainda não havia sido relatada.

Em seu estudo, Addotey e Adosraku (2016) abordam sobre a obtenção de 5-HTP a partir da extração das raízes de *G. simplicifolia*. Neste estudo, os extratos mantiveram teor adequado durante o período de 90 dias em que foram armazenados em condições distintas de temperatura: em geladeira (a 5 °C) e em temperatura ambiente (até 30 °C). À temperatura ambiente a estabilidade destes extratos se manteve por 88 dias e em refrigeração por 99 dias (ADDOTEY e ADOSRAKU, 2016). A Figura 7 nos mostra a curva de estabilidade de 5-HTP durante o período avaliado.

### 5.5.2.2 Bromoprida

**Figura 8** – Curva de estabilidade de filmes contendo bromoprida.



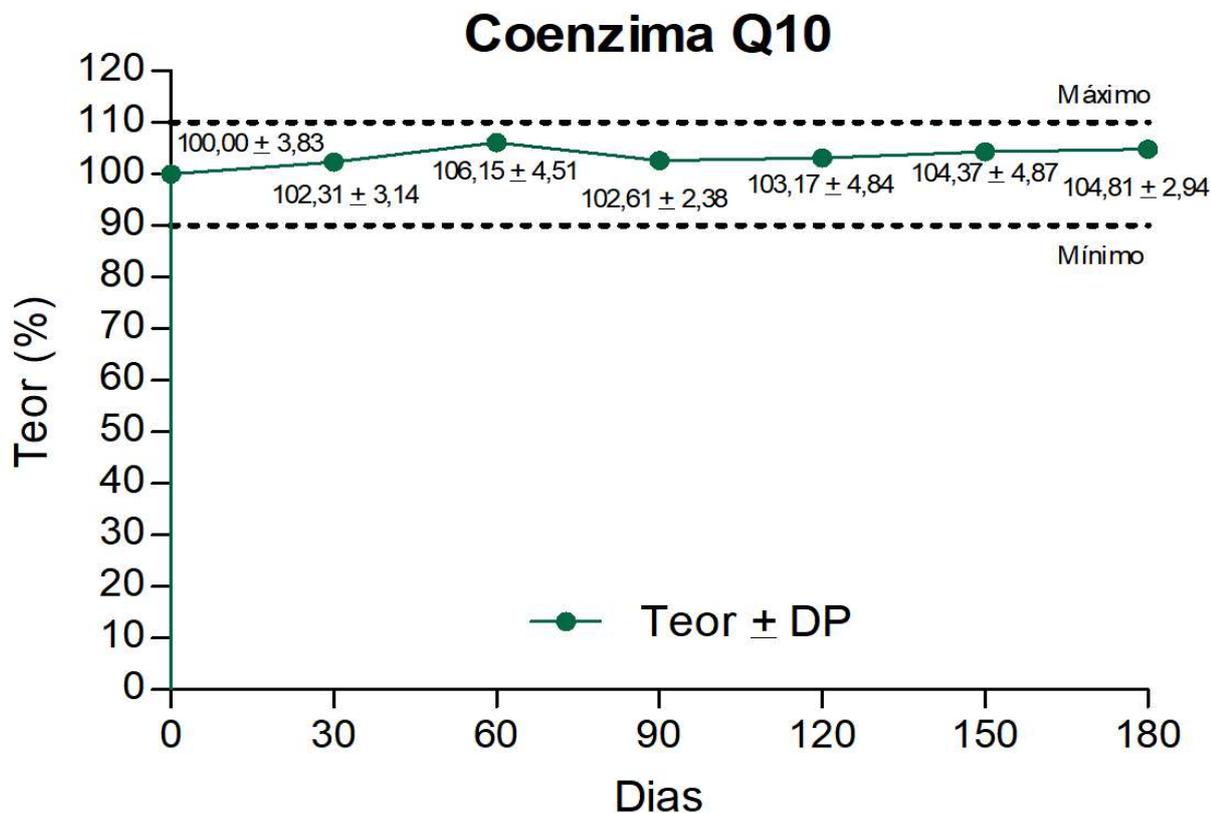
%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

A formulação de bromoprida se manteve compatível em relação ao teor para produtos acabados, que deve variar de 90 a 110% durante todo o tempo do estudo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). Em seu momento de avaliação final (T=180), o teor apresentado foi de  $109,72\% \pm 5,1\%$ , sendo que este aumento do teor aliado a um elevado valor de desvio padrão em relação aos tempos anteriores pode indicar uma possível formação de cristais de bromoprida, cuja leitura em CLAE indicaria como o fármaco em si (CARRER *et al.*, 2016).

Não há estudos que relatem a estabilidade de formas farmacêuticas contendo qualquer dosagem de bromoprida. Este fator pode indicar o pioneirismo do estudo não só em relação à estabilidade da FF em si quanto à estabilidade do IFA. A Figura 6 nos mostra a curva de estabilidade de bromoprida durante o período avaliado.

### 5.5.2.3 Coenzima Q10

**Figura 9** – Curva de estabilidade de filmes contendo coenzima Q10.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

Os filmes contendo CoQ10 se mantiveram estáveis em relação ao teor, compreendido entre 90 e 110% durante os 180 dias do estudo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). A apresentação de um teor acima dos 100% é devido ao cálculo farmacotécnico que utiliza de 5 a 20% a mais do peso IFA na hora da manipulação (FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI, 2018a).

Por desempenhar atividade antioxidante e demonstrar importante papel no funcionamento das mitocôndrias, a suplementação de CoQ10 demonstra-se em ascensão entre pacientes de diversas idades (HERNÁNDEZ-CAMACHO *et al.*, 2018). Não há relatos sobre estudos de estabilidade de filmes poliméricos contendo CoQ10, mas em um estudo sobre a incorporação desta molécula em nanopartículas lipídicas avaliou a estabilidade térmica e a longo prazo desta molécula. A CoQ10 se manteve estável em relação ao seu teor e seu pH durante 6 meses em temperatura de armazenamento elevada (30 °C) e em temperatura ambiente (25°C) se manteve estável por 18 meses (LIU *et al.*, 2016). A Figura 7 nos mostra a curva de estabilidade de bromoprida durante o período avaliado.

#### 5.5.2.4 Hidroxizina

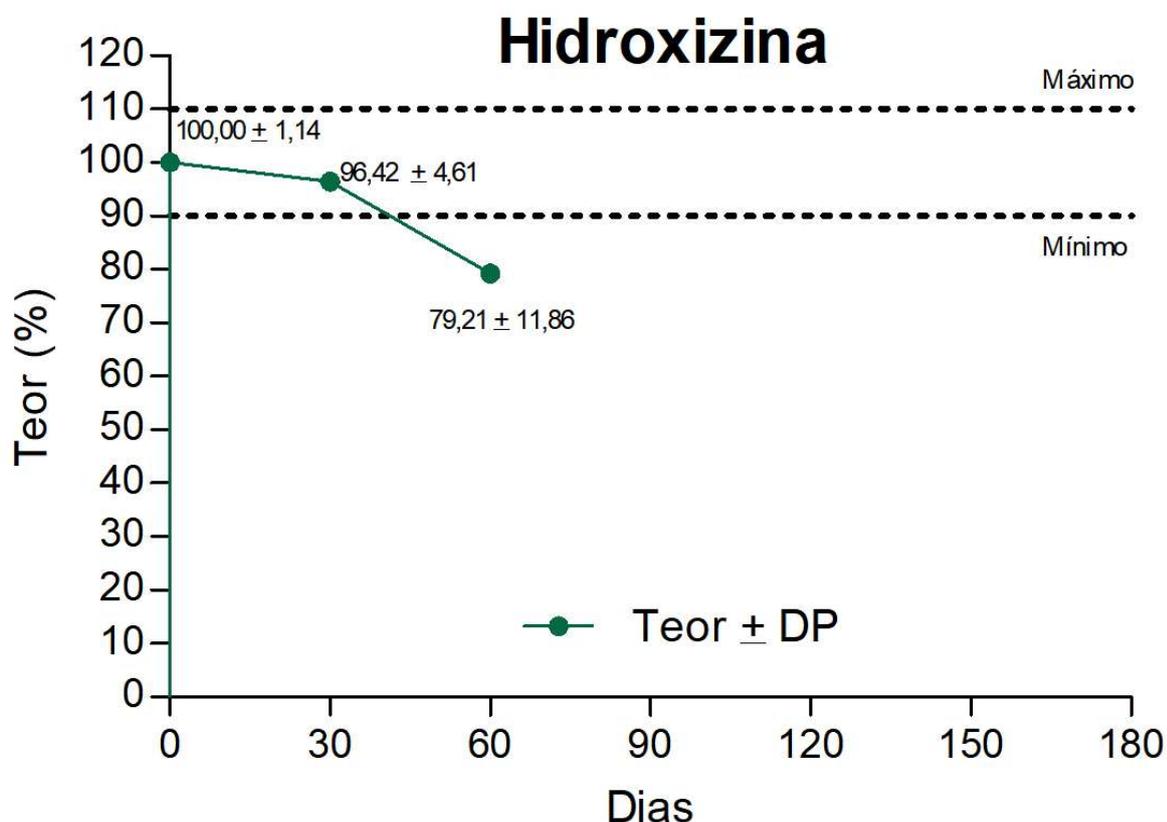
Os filmes contendo hidroxizina só apresentaram teor entre 90 e 110% nos tempos T=0 e T=30 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). Ao ser avaliado aos 60 dias (T=60), apresentou teor de 79,21%  $\pm$  11,86 e este alto valor do desvio padrão e a não conformidade do teor indicam degradação do IFA. Esta degradação pode ser relacionada à incompatibilidade do mesmo com a formulação, oxidação pelo contato com o oxigênio atmosférico ou aumento da umidade intrafilme, modificando a sua composição. A molécula de hidroxizina é passível de sofrer hidrólise e assim alterar as características das formulações em que estão incorporadas (SHER *et al.*, 2015).

Estudos sobre a estabilidade da hidroxizina foram realizados em uma solução injetável 50 mg/mL, que se manteve estável por 3 meses à temperatura ambiente (MENON *et al.*, 1981). Como as soluções injetáveis são estéreis e não entram em

contato com o oxigênio atmosférico, esta pode ser uma das explicações pela manutenção do teor por um período maior do que o apresentado no estudo. Um outro estudo, realizado a partir de uma solução oral contendo cloridrato de metadona e 10 mg de pamoato de hidroxizina (equivalente a 25 mg de cloridrato de hidroxizina) diluídos em 15 mL de xarope sabor cereja. Esta solução oral se manteve estável por duas semanas tanto em temperatura ambiente quanto por refrigeração (LITTLE *et al.*, 1982).

Soluções orais líquidas como xaropes costumam possuir um curto período de estabilidade, por serem extemporâneas e possuírem um alto teor de polissacarídeos em sua composição (FERREIRA, BRANDÃO e POLONINI 2018b). Um estudo conduzido por Sher *et al.* (2015) demonstrou a estabilidade de comprimidos e xaropes comerciais contendo hidroxizina por um período de seis meses. A Figura 8 mostra os resultados dos teores apresentados pelos filmes de hidroxizina nos tempos avaliados

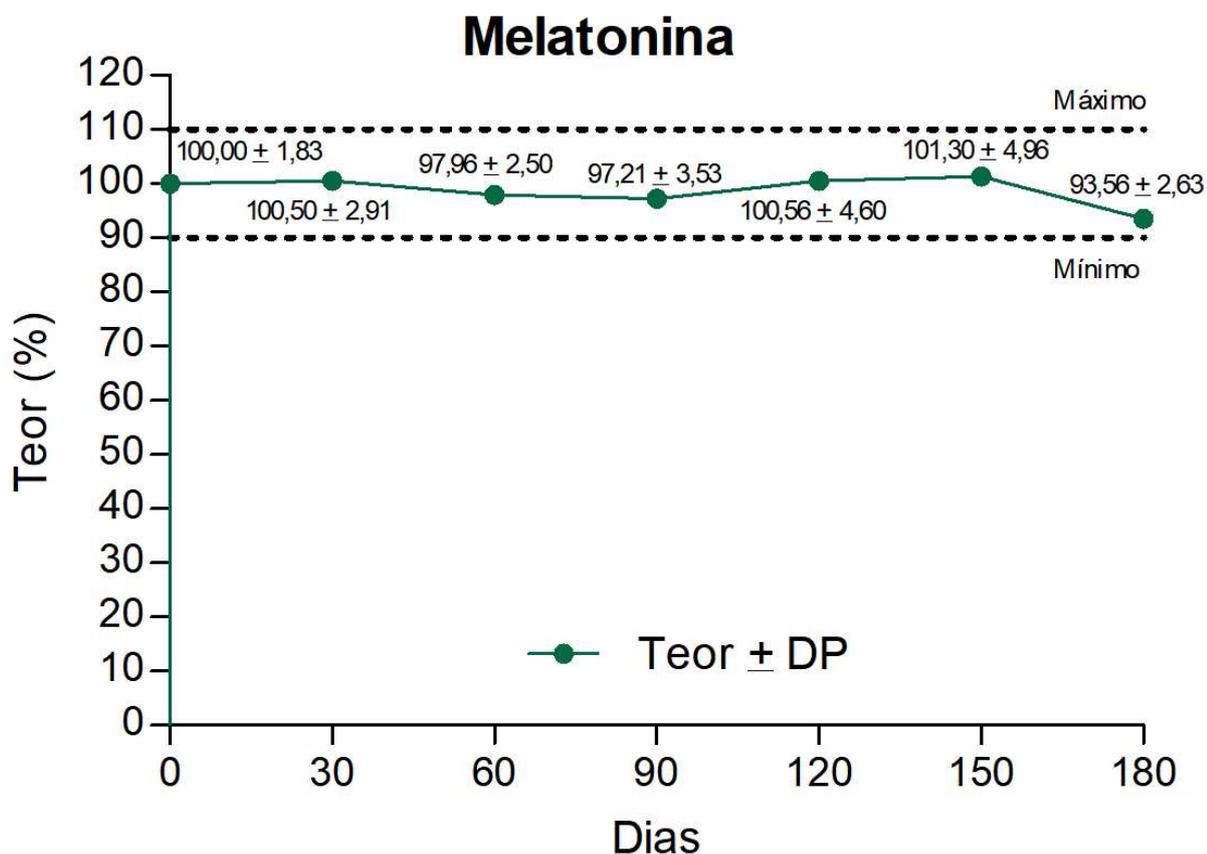
**Figura 10** – Curva de estabilidade de filmes contendo hidroxizina.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

### 5.5.2.5 Melatonina

Figura 11 – Curva de estabilidade de filmes contendo melatonina.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

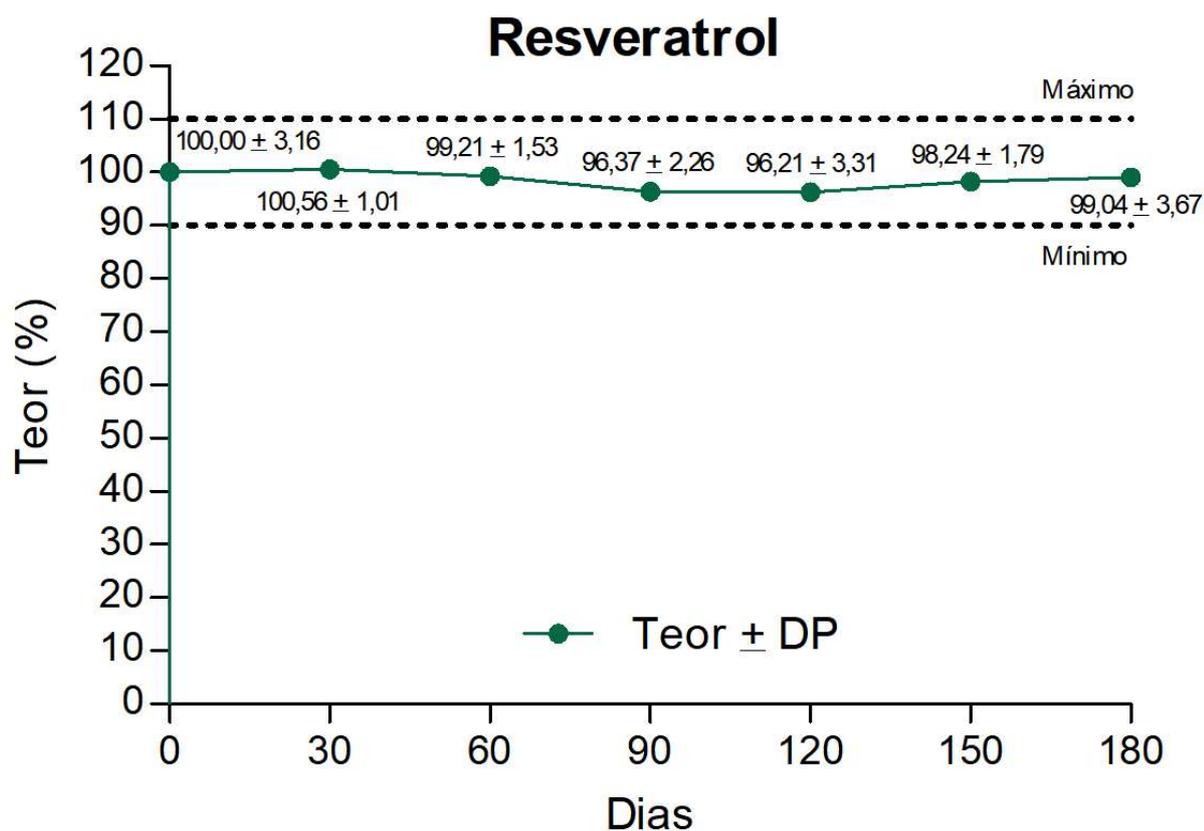
Os filmes de melatonina se mantiveram estáveis em relação ao teor e as propriedades organolépticas até o momento final de avaliação do estudo (T=180), mantendo seu teor entre 90 e 110% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Não há relatos sobre estudos de estabilidade em filmes poliméricos contendo melatonina. Em um estudo realizado por Filali e colaboradores (2017), foi avaliada a estabilidade de cápsulas rígidas contendo 0,5 mg de melatonina e 6 mg de melatonina, ambas pelo período de 18 meses sendo armazenadas em temperatura ambiente  $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Após este período, o teor obtido do conteúdo de melatonina nas amostras em relação a um padrão correspondeu a  $93,6\% \pm 4,1\%$  para as cápsulas de 05 mg e  $98,7\% \pm 6,9$  para as cápsulas com 6 mg. Em nosso estudo, os filmes contendo 3 mg de melatonina apresentaram teor equivalente a  $93,56\% \pm 2,63\%$  após 180 dias de

armazenamento em temperatura ambiente. A Figura 9 contém expressos os resultados dos teores de melatonina nos tempos avaliados.

### 5.5.2.6 Resveratrol

**Figura 12** – Curva de estabilidade de filmes contendo resveratrol.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

Os filmes contendo resveratrol se mantiveram estáveis até o tempo final do estudo T=180, com seu teor variando em conformidade com o preconizado para produtos acabados, cuja variação deve estar compreendida entre 90 e 110% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). Este nutracêutico é amplamente empregado em formulações orais e tópicas, sendo suplementado por apresentar propriedades antioxidantes.

Por ser uma substância relativamente instável, costuma ser veiculado em formulações nano-estruturadas, onde demonstra uma melhora em sua estabilidade. Estas nanopartículas em emulsões apresentam estabilidade menores que um mês

(PUJARA *et al.*, 2017). Um estudo avaliando a estabilidade de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol de maneira acelerada, concluiu que em temperatura ambiente e em temperatura de refrigeração (20 °C e 4°C respectivamente), a emulsão se mantinha estável por 60 dias (LANGE *et al.*, 2009).

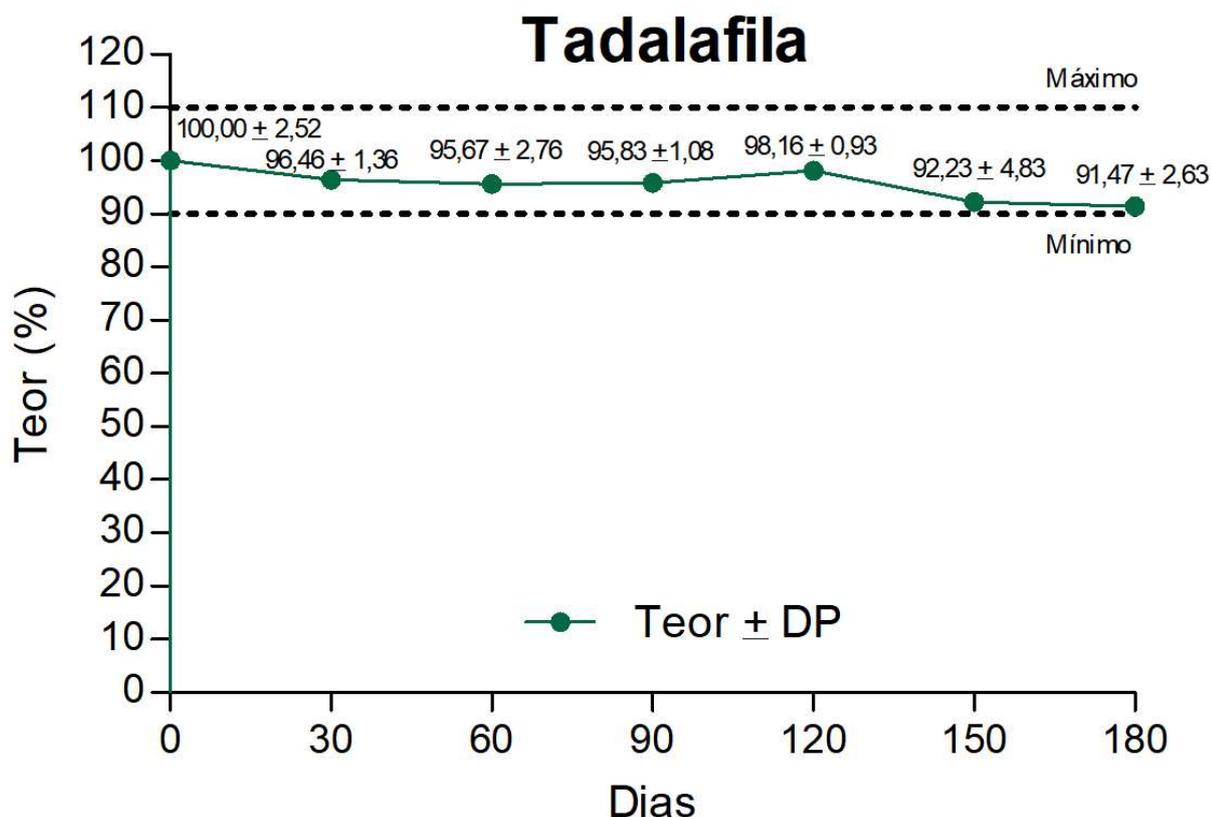
A molécula de resveratrol possui uma baixa biodisponibilidade quando administrado pela VO, cerca de 1% da dose administrada. Isto é devido ao fato de ser absorvido no intestino e ser altamente metabolizado pelo fígado, mesmo seus metabolitos sofrendo reabsorção ao transitarem pelo intestino delgado (CHIMENTO *et al.*, 2019). Ao se administrar um fármaco pela via sublingual (VS), por não haver a passagem pelo TGI, o mesmo demonstra uma maior biodisponibilidade (KUMRIA *et al.*, 2016). Com isto, a administração de resveratrol através de filmes pode ser uma alternativa para aumentar a biodisponibilidade sistêmica e nossa formulação apresentou estabilidade durante 180 dias, o que demonstra o ineditismo do estudo. Na Figura 10 vemos o perfil de estabilidade dos filmes contendo resveratrol.

#### 5.5.2.7 Tadalafila

Os filmes contendo tadalafila se mantiveram estáveis durante 180 dias, com seu teor variando de  $102,47 \pm 2,73$  no tempo T=14, à  $91,47 \pm 2,63$  no tempo T=180. Estes resultados, congruentes com os preconizados pela Farmacopeia Brasileira (2019) para produtos acabados, demonstram a eficácia da formulação para administração deste IFA.

Em um estudo de degradação forçada, Reddy e colaboradores (2010), demonstraram que a tadalafila se mantém estável em situações de estresse oxidativo, em ambientes ácidos ou alcalinos e sob temperatura elevada por um período de uma hora. Já em outro estudo, também de degradação acelerada, a tadalafila demonstrou-se estável por apenas 48 horas (RAO, RADHAKRISHNANAND e HIMABINDU, 2008). Outro estudo, ao armazenar grânulos poliméricos contendo tadalafila a  $25 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$ , após 90 dias o teor do fármaco contido nos grânulos em relação ao padrão foi de  $98,61\% \pm 1,11\%$  (KUMAR *et al.*, 2018). Na Figura 11, encontram-se os teores dos filmes de tadalafila nos tempos avaliados.

Figura 13 – Curva de estabilidade de filmes contendo tadalafila.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

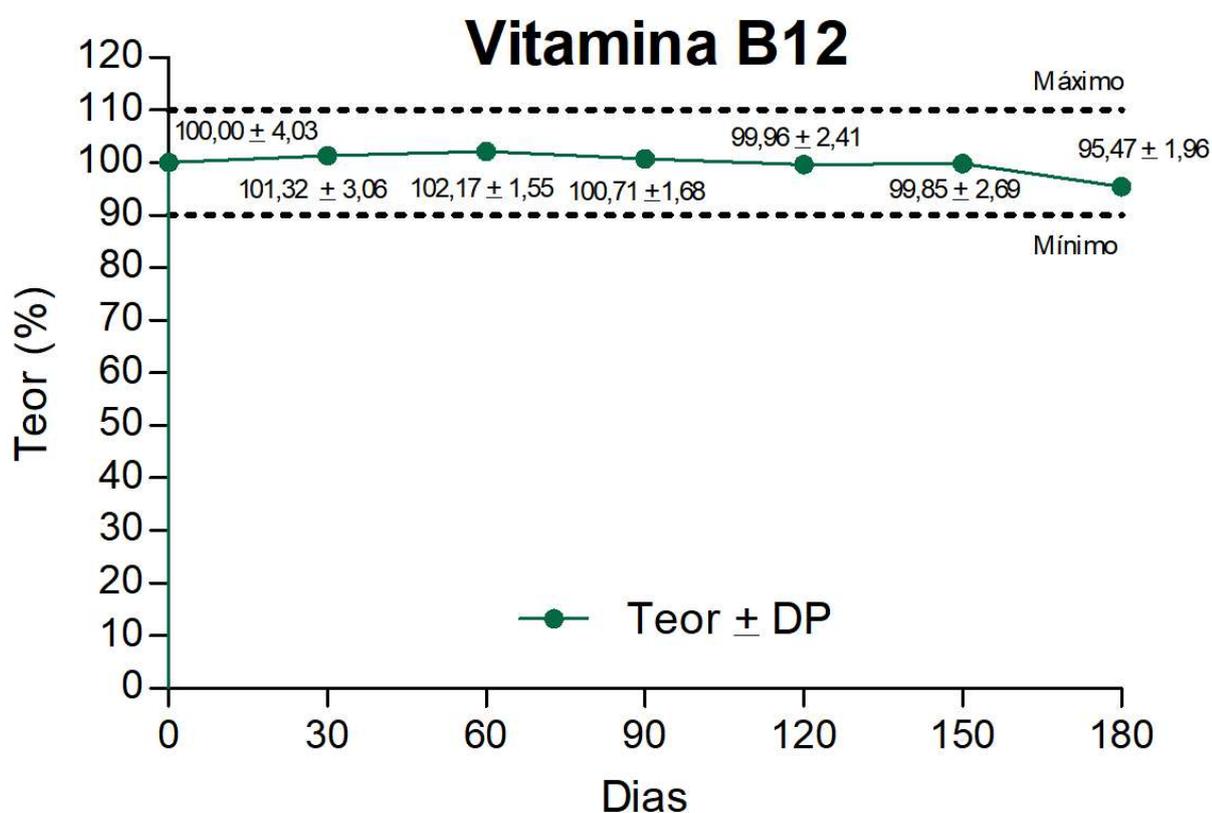
#### 5.5.2.8 Vitamina B12

Em relação à estabilidade dos filmes de vitamina B12, os mesmos apresentaram teores variando de 90 a 110% até o último período de avaliação (T=180). O desvio padrão apresentado nos tempos de avaliação foi relativamente baixo, demonstrando a eficácia do método de manipulação mesmo em doses baixas como neste caso, de 1 mg.

Ao avaliar vitamina B12 micronizada, adicionada à quitosana em diferentes proporções, Carlan e colaboradores (2017) observaram uma perda da massa de vitamina B12 nas amostras armazenadas em temperatura de  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  após 6 meses de aproximadamente 20% em relação à amostras recém preparadas.

A vitamina B12 é comumente proveniente da alimentação e a suplementação desta vitamina demonstra-se crescente. A taxa de absorção é reduzida pela VO, por isto formas alternativas de administração são bastante visadas (BRITO *et al.*, 2018), evidenciando a importância deste estudo que apresentou uma FF absorvida VS e estável com este IFA por 180 dias. A figura 12 contém o perfil de estabilidade dos filmes de vitamina B12.

**Figura 14** – Curva de estabilidade de filmes contendo vitamina B12.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

#### 5.5.2.9 Vitamina D3

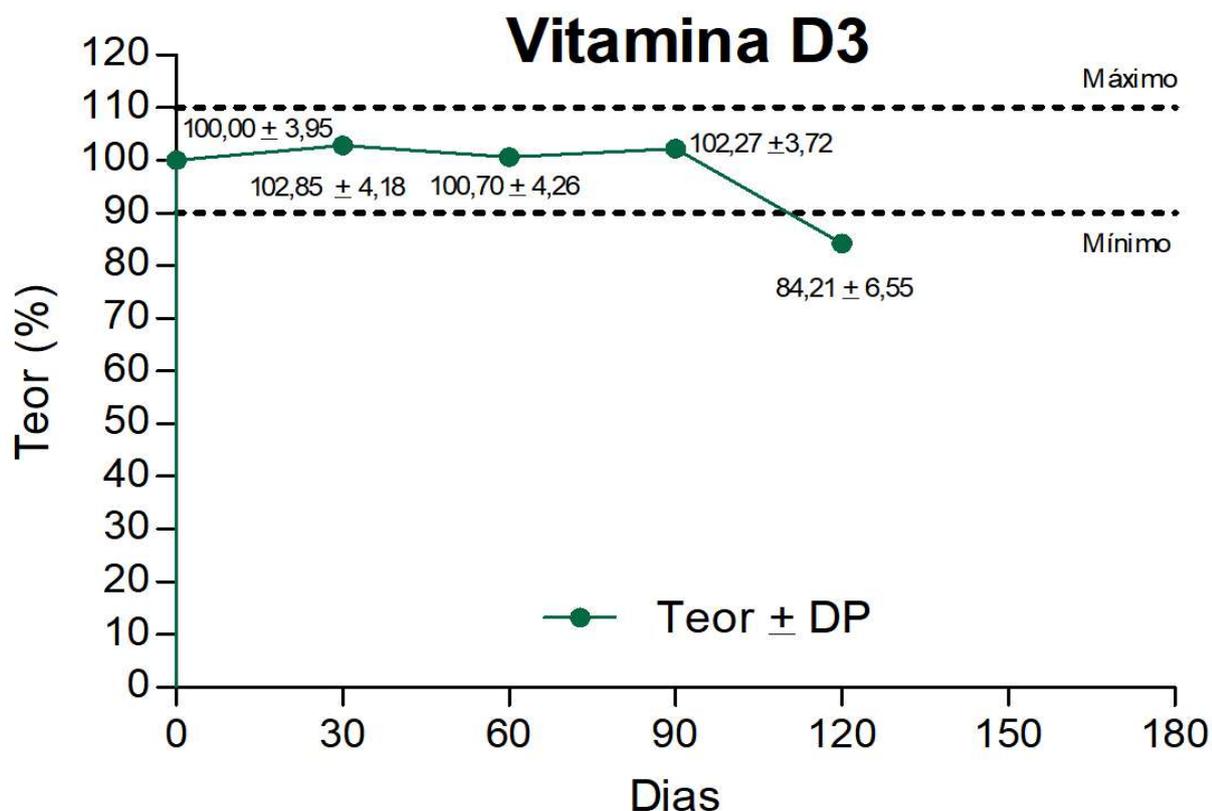
Os filmes desenvolvidos contendo vitamina D3 se mantiveram. Na avaliação referente ao tempo T=120 o resultado encontrado foi inferior ao preconizado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). O fato de não se apresentar estável por um período de tempo maior é sustentado pela literatura, que descreve a isomerização da

Vitamina D3 em diferentes condições de temperatura e acondicionamento, além da oxidação química (JUNQUEIRA, 2018).

Estudos sobre a estabilidade da vitamina D3 demonstraram que quando acondicionado em temperatura de refrigeração, um xarope contendo vários estabilizantes se mantém com teor adequado por seis meses (VIDOVIĆ *et al.*, 2008). Outro estudo avaliando cápsulas rígidas de vitamina D3 demonstrou que mantém sua estabilidade por apenas dois meses (HUYGHEBAERT *et al.*, 2007).

Um estudo conduzido por Pathma *et al.* (2012), reportou a estabilidade de formulações orais contendo vitamina D3 por 9 meses quando armazenadas em temperatura de refrigeração. Paucar e colaboradores (2016), avaliaram micropartículas contendo vitamina D3 armazenadas a  $10\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  e a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 65 dias e constataram que em ambas as temperaturas, após 25 dias de armazenamento os teores em relação ao padrão estavam abaixo dos 90%.

**Figura 15** – Curva de estabilidade de filmes contendo vitamina D3.



%; porcentagem; ±: mais ou menos; DP: desvio padrão

## 5.6 ADESÃO TERAPÊUTICA

A escolha de uma terapia centrada no paciente e em todos os aspectos relevantes a ele (idade, condição social, incapacidades motoras ou cognitivas) e a escolha de um produto cujo *design* seja direcionado ao paciente, em relação às suas necessidades são preditivos para uma adesão terapêutica eficaz (STEGEMANN *et al.*, 2016). Um fato que demonstra a necessidade de um tratamento direcionado através de uma FF mais adequada é a alteração de medicamentos por parte dos usuários ou seus cuidadores, para obter a dosagem necessária ou para facilitar a administração (SCARPA *et al.*, 2017).

A utilização de filmes orodispersíveis para administração de fármacos em crianças possibilita a escolha da dosagem segura e efetiva, calculada a partir da massa corporal da mesma (VISSER *et al.*, 2017). Além da população infantil, idosos e pacientes em geral relatam que a aparência, a facilidade de administração, a textura e o sabor agradável como fatores positivos para a preferência e adesão a esta FF (KRAMPE *et al.*, 2016). Filmes são uma forma de administração eficaz em relação a absorção e promoção da biodisponibilidade dos IFAs (SCARPA *et al.*, 2017). E esta FF, ao promover uma maior aceitabilidade e adesão, leva à melhora do quadro de doença ou promove uma melhora na qualidade de vida do paciente (KARKI *et al.*, 2016).

Os filmes foram descritos inicialmente na década de 1970, porém o aumento pela procura de terapias direcionadas proporcionou o crescimento da literatura em relação a esta forma farmacêutica nos últimos anos (SCARPA, *et al.* 2017). Sendo assim, este trabalho ao realizar o controle de qualidade de filmes contendo diferentes IFAs, demonstra que a obtenção desta FF por meio do processo de laminação descrito por Raposo e colaboradores (2017) é adequado em relação à qualidade e poderia proporcionar uma melhora na aderência ao tratamento terapêutico.

## 6 CONCLUSÃO

A partir do exposto, conclui-se que:

- O desenvolvimento de filmes orais a partir de uma formulação padrão é adequado em relação às propriedades organolépticas;
- Os filmes obtidos estavam em conformidade quanto ao peso médio;
- A FF apresentada através desta base, em que ocorreu a incorporação de diferentes ativos se mostra adequada, mantendo-se estável durante o período de 180 dias em 6 das 9 amostras analisadas. As variações de tempo na estabilidade foram em decorrência de processos de degradação sofridos pelos ativos.
- Filmes orodispersíveis contendo os insumos farmacêuticos ativos selecionados para este estudo podem ser armazenados em temperatura ambiente pelo período de 30 a 180 dias dependendo do IFA incorporado. Neste estudo, o período de estabilidade, tanto para a conservação de suas características organolépticas quanto para a manutenção de seu teor, para cada IFA foi:
  - 30 dias: Hidroxizina;
  - 90 dias: Vitamina D3;
  - 150 dias: 5-Hidroxitriptofano;
  - 180 dias: Bromoprida; Coenzima Q10; Melatonina; Resveratrol; Tadalafila; Vitamina B12.

Como perspectivas futuras, é importante a avaliação da estabilidade de outros fármacos incorporados nesta base, assegurando o tempo de armazenamento e a manutenção do teor dos mesmos, além da condução de estudos clínicos de eficácia e biodisponibilidade.

## REFERÊNCIAS

- STEGEMANN, S.; TERNIK, R. L.; ONDER G. *et al.* Defining patient centric pharmaceutical drug product design. **The AAPS journal**, v. 18, n. 5, p. 1047-1055, 2016.
- SCARPA, M.; STEGEMANN, S., HSIAO, W. *et al.* Orodispersible films: towards drug delivery in special populations. **International journal of pharmaceutics**, v. 523, n. 1, p. 327-335, 2017.
- VISSER, J. C.; WOERDENBAG, H. J.; HANFF, L. M. *et al.* Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films. **Aaps pharmscitech**, v. 18, n. 2, p. 267-272, 2017.
- CARLAN, I. C.; ESTEVINHO, B. N.; ROCHA, F. Study of microencapsulation and controlled release of modified chitosan microparticles containing vitamin B12. **Powder technology**, v. 318, p. 162-169, 2017.
- PAUCAR, O. C. TULINI, F. L.; THOMAZINI, M., *et al.* Production by spray chilling and characterization of solid lipid microparticles loaded with vitamin D3. **Food and Bioproducts Processing**, v. 100, p. 344-350, 2016.
- KUMAR, S. P.; KUMAR, S. P.; GAJANAN D.; BIRENDRA, S. Formulation and evaluation of solid dispersion of tadalafil. **International Journal of Drug Regulatory Affairs**, v. 11, p. 13, 2018.
- ADDOTEY, J. N. A.; ADOSRAKU, R. K. Pilot production of 5-HTP from the seeds of *Griffonia simplicifolia*. **World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences**, v. 5, n. 6, p. 204-221, 2016.
- ADROVER, A.; NOBILI, M. Release kinetics from oral thin films: Theory and experiments. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 98, p. 188-201, 2015.
- ALBUQUERQUE, N. L. S.; OLIVEIRA, A. S. S. O.; SILVA, J. M.; ARAÚJO, T. L. Association between follow-up in health services and antihypertensive medication adherence. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, n. 6, p. 3006-3012, 2018.
- ALI, A. *et al.* Stability-indicating High-performance liquid chromatography method for simultaneous determination of aminophylline and chlorpheniramine maleate in pharmaceutical formulations. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 77, n. 5, p. 515, 2015.
- ALLEN, L. H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. **Food and nutrition bulletin**, v. 29, n. 2\_suppl1, p. S20-S34, 2008.
- AMIOTA, M. J.; ROMIERA, B.; DAO T. M. A. *et al.* Optimization of trans-Resveratrol bioavailability for human therapy. **Biochimie**, v. 95, n. 6, p. 1233-1238, 2013.

ANVISA. Bula do medicamento genérico bromoprida. Acessado em junho 2019.  
Disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10221222015&pIdAnexo=2960914](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10221222015&pIdAnexo=2960914). a

ANVISA. Bula do medicamento genérico hidroxizina. Acessado em junho 2019.  
Disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26928402016&pIdAnexo=4159688](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26928402016&pIdAnexo=4159688). b

ANVISA. Bula do medicamento genérico tadalafila. Acessado em junho 2019.  
Disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17327932016&pIdAnexo=3464785](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17327932016&pIdAnexo=3464785) c

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 10 de 21 de março de 2011  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3315504/RDC\\_10\\_2011\\_COMP.pdf/0e6fe740-6599-4a06-b5a9-d93cfe8166f8](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3315504/RDC_10_2011_COMP.pdf/0e6fe740-6599-4a06-b5a9-d93cfe8166f8)

ARNAO, M. B.; HERNÁNDEZ-RUIZ, J. Functions of melatonin in plants: a review. **Journal of pineal research**, v. 59, n. 2, p. 133-150, 2015.

ARYA, A.; CHANDRA, A.; SHARMA, V. *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.

ATEF, S. H. Vitamin D assays in clinical laboratory: Past, present and future challenges. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 175, p. 136-137, 2018.

BAI, Y.; MAO, Q. Q.; QUIN, J. *et al.* Resveratrol induces apoptosis and cell cycle arrest of human T24 bladder cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo. **Cancer science**, v. 101, n. 2, p. 488-493, 2010.

BERMAN, A. Y.; MOTECHIN, R. A.; WIESENFELDET, M. Y. *al.* The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. **NPJ precision oncology**, v. 1, n. 1, p. 35, 2017.

BIENIEK, D.; SKIERKOWSKA, N.; PRYLIŃSKA M. *et al.* The role of resveratrol in cellular aging. **Journal of Education, Health and Sport**, v. 9, n. 7, p. 325-335, 2019.

BIND, A. K.; GNANARAJAN, G.; KOTHIYAL, P. A review: sublingual route for systemic drug delivery. **International Journal of Drug Research and Technology**, v. 3, n. 2, p. 5, 2017.

BURNS, J.; YOKOTA, T. H ASHIHARA, H. *et al.* Plant foods and herbal sources of resveratrol. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 50, n. 11, p. 3337-3340, 2002.

- CARRER, H.; CORTEZ, J.; FRARE, L. M. *et al.* Thermal characterization of the bromopride recrystallized from different solvents and at different temperature conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, n. 2, p. 927-931, 2016.
- CHAN, R. Oral thin films—realms of possibility. **ONdrugDelivery Magazine**, v. 69, p. 12-17, 2016.
- CHIMENTO, A.; DE AMICIS, F.; SIRIANNI, R. *et al.* Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 6, p. 1381, 2019.
- CHRISTAKOS, S.; DHAWAN, P.; VERSTUYF, A *et al.* Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. **Physiological reviews**, v. 96, n. 1, p. 365-408, 2015.
- CICERO, A.; COLLETTI, A.; BELLENTANI, S. Nutraceutical approach to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): the available clinical evidence. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1153, 2018.
- CLAUSTRAT, B.; LESTON, J. Melatonin: Physiological effects in humans. **Neurochirurgie**, v. 61, n. 2-3, p. 77-84, 2015.
- CUTLER, R. L.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; FROMMER, M. *et al.* Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. **BMJ open**, v. 8, n. 1, p. e016982, 2018.
- DA SILVA AMARAL, I. L. P.; RODRIGUES, A. P. S. B.; MIRANDA M. S. S. *et al.* Adesão de idosos hipertensos ao tratamento farmacológico. **Enfermagem Brasil**, v. 18, n. 2, p. 303-313, 2019.
- DE GUSMÃO, J. L.; MION, D. J. Adesão ao tratamento—conceitos. **Revista Brasileira Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 23-25, 2006.
- DERMOMANIPULAÇÕES. Ficha de apresentação melatonina. Disponível em: <https://www.dermomanipulacoes.com.br/assets/uploads/Melatonina.pdf>. Acessado em dezembro de 2019.
- DESAI, P. P.; DATE, A. A.; PATRAVALE, V. B. Overcoming poor oral bioavailability using nanoparticle formulations—opportunities and limitations. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 9, n. 2, p. e87-e95, 2012.
- DOS SANTOS, W. P.; DA SILVA, M. M.; FREITAS, F. B. D. *et al.* Interfaces da (não) adesão ao tratamento do diabetes mellitus tipo II. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 17, n. 2, p. 56-63, 2019.
- DUARTE, L.; HARTMANN, S. P. A autonomia do paciente com doença renal crônica: percepções do paciente e da equipe de saúde. **Revista da SBPH**, v. 21, n. 1, p. 92-111, 2018.

ELBE, H., VARDI N., ESREFOGLU M. Amelioration of streptozotocin-induced diabetic nephropathy by melatonin, quercetin, and resveratrol in rats. **Human & experimental toxicology**, v. 34, n. 1, p. 100-113, 2015.

EPIFANIO, M. PORTELA, J.L.; PIVA, J. P. *et al.* Bromopride, metoclopramide, or ondansetron for the treatment of vomiting in the pediatric emergency department: a randomized controlled trial. **Jornal de pediatria**, v. 94, n. 1, p. 62-68, 2018.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION; EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE. Tablets: Orodispersible Tablets. **European pharmacopoeia**. Council of Europe, 9.5, Strasbourg. 2018.

Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Brasília, 2010.

Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Brasília, 2019.

Farmacopéia Britânica, (2018), Escritório da Comissão Britânica de Farmacopéia, Londres

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. A. F.; RAPOSO F. J. *et al.* Orodispersible Films for Compounding Pharmacies. **International journal of pharmaceutical compounding**, v. 21, n. 6, p. 454-461, 2017.

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. A. F.; POLONINI, H. C. Guia Prático Magistral. 4ª edição, Juiz de Fora, 2018a.

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. A. F.; POLONINI, H. C. Preparações orais líquidas. 2ª edição, Juiz de Fora, 2018b.

FILALI, S.; BERGAMELLI, C.; TALL, M. L. *et al.* Formulation, stability testing, and analytical characterization of melatonin-based preparation for clinical trial. **Journal of pharmaceutical analysis**, v. 7, n. 4, p. 237-243, 2017.

FOO, W. C.; KHONG, Y. M.; GOKHALE, R. *et al.* A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. **International journal of pharmaceuticals**, v. 539, n. 1-2, p. 165-174, 2018.

FREITAS, J. G. A.; NIELSON, S. E. O.; PORTO, C. C. Adesão ao tratamento farmacológico em idosos hipertensos: uma revisão integrativa da literatura. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 13, n. 1, p. 75-84, 2015.

GALANO, A.; REITER, R. J. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection. **Journal of pineal research**, v. 65, n. 1, p. e12514, 2018.

GILLE, D.; SCHMID, A. Vitamin B12 in meat and dairy products. **Nutrition reviews**, v. 73, n. 2, p. 106-115, 2015.

GIORGINO, F.; PENFORNIS, A.; PECHTNER, V.; GENTILELLA, R.; CORCOS, A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor

agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. **Patient preference and adherence**, v. 12, p. 707, 2018.

GONG, B.; MA, M.; XIE, W. *et al.* Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **International urology and nephrology**, v. 49, n. 10, p. 1731-1740, 2017.

GREIBE, E.; MAHALLE, N.; BHIDE, V. *et al.* Effect of 8-week oral supplementation with 3- $\mu$ g cyano-B12 or hydroxo-B12 in a vitamin B12-deficient population. **European journal of nutrition**, v. 58, n. 1, p. 261-270, 2019.

GREIBE, E.; MAHALLE, N.; BHIDE, V. *et al.* Increase in circulating holotranscobalamin after oral administration of cyanocobalamin or hydroxocobalamin in healthy adults with low and normal cobalamin status. **European journal of nutrition**, v. 57, n. 8, p. 2847-2855, 2018.

HAYNES, R. B. Determinant of compliance: The disease and the mechanics of treatment. **Compliance in health care**, 1979.

HENRIE, A. M.; NAWARSKAS, J. J.; ANDERSON, J. R. Clinical utility of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. **Core evidence**, v. 10, p. 99, 2015.

HERNÁNDEZ-CAMACHO, J. D.; BERNIER, M.; LÓPEZ-LLUCH, G. *et al.* Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 44, 2018.

HIGDON, J.; DRAKE, V. J.; DELAGE, B. Resveratrol. Micronutrient Information Center Acessado em Junho de 2019. Disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietaryfactors/phytochemicals/resveratrol#reference7>.

HOFFMANN, E; BREITENBACH, A; BREITKREUTZ, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, n. 3, p. 299-316, 2011.

HUYGHEBAERT, N.; BEER, J. D.; VERVAETET, C. AL. Compounding of vitamin A, D3, E and K3 supplements for cystic fibrosis patients: formulation and stability study. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 32, n. 5, p. 489-496, 2007.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica 5-hidroxitriptofano. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/h/hidroxitriptofano-5htp.pdf>. Acessado em dezembro de 2019a.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica bromoprida. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/b/bromoprida.pdf>. Acessado em dezembro de 2019b.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica coenzima Q10. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/c/coenzima-Q10.pdf>. Acessado em dezembro de 2019c.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica hidroxizine. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/h/hidroxizine.pdf>. Acessado em dezembro de 2019d.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica resveratrol. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/r/resveratrol.pdf>. Acessado em dezembro de 2019e.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica tadalafila. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/t/tadalafil.pdf>. Acessado em dezembro de 2019f.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica vitamina B12. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/v/Vitamina%20B12%20-%20cianocobalamina.pdf>. Acessado em dezembro de 2019g.

INFINITY PHARMA. Ficha catalográfica vitamina D3. Disponível em: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/v/vitamina-D3.pdf>. Acessado em dezembro de 2019h.

IOVIENO, N.; DALTON, E. D.; FAVA, M. *et al.* Second-tier natural antidepressants: review and critique. **Journal of affective disorders**, v. 130, n. 3, p. 343-357, 2011.

IPNI, International Plant Name Index. Acessado em junho 2019. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/tpl/record/kew-291215>

JEON, S. M.; SHIN, E. A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental & molecular medicine**, v. 50, n. 4, p. 1-14, 2018.

JOSEPH, P. D.; HEMMENS, V. J.; MUNNS, C. F. Stability of oral cholecalciferol (vitamin D3) liquid formulations in olive oil. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 42, n. 3, p. 213-217, 2012.

JUNQUEIRA, L. A. **Desenvolvimento e avaliação de formulação transdérmica contendo vitamina D3 nanoestruturada**. Dissertação de mestrado, UFJF, 2018.

KARKI, S.; KIM, H.; NA, S. J. *et al.* Thin films as an emerging platform for drug delivery. **asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 11, n. 5, p. 559-574, 2016.

KAYE, A. D. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. **Pain physician**, v. 18, p. 395-400, 2015.

KRAMPE, R.; VISSER, J. C.; FRIJLINK, H. W. *et al.* Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. **Expert opinion on drug delivery**, v. 13, n. 4, p. 493-506, 2016.

- LANGE, M. K.; HEBERLÉ, G.; MILÃO, D. Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 145-151, 2009.
- LAREDJ, L. N.; LICITRA, F.; PUCCIO, H. M. The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. **Biochimie**, v. 100, p. 78-87, 2014.
- LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, p. 775-782, 2003.
- LIMA, L. S.; LOS WEINERT, P. PEZZA, L. *et al.* Sensitive flow-injection spectrophotometric analysis of bromopride. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 133, p. 597-604, 2014.
- LIMSON J; NYOKONG T; DAYA S. The interaction of melatonin and its precursors with aluminium, cadmium, copper, iron, lead, and zinc: an adsorptive voltammetric study. **Journal of pineal research**, v. 24, n.1, p. 15-21, 1998.
- LITTLE, T. L.; TIELKE, V. M.; CARLSON, R. K. Stability of methadone pain cocktails. **American journal of hospital pharmacy**, v. 39, n. 4, p. 646-647, 1982.
- LIU, L.; Mao, K.; Wang, W. *et al.* Kolliphor® HS 15 micelles for the delivery of coenzyme Q10: preparation, characterization, and stability. **AAPS Pharmscitech**, v. 17, n. 3, p. 757-766, 2016.
- LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 2019 disponível em: <https://ltslohmann.de/en/technology/oral-thin-films/>, acessado em dezembro de 2019.
- MAHBOOB, M. B. H.; RIAZ, T.; JAMSHAI D. *et al.* Oral Films: A Comprehensive Review. **International Current Pharmaceutical Journal**, v. 5, n. 12, p. 111-117, 2016.
- MENON, G. N.; NORRIS, B. J. Simultaneous determination of hydroxyzine hydrochloride and benzyl alcohol in injection solutions by high-performance liquid chromatography. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 70, n. 6, p. 697-698, 1981.
- MOHAMMED, H. A.; SABOOR-YARAGHI, A. A.; MIRSHAFIEYET, A. *al.* Immunomodulatory and Immunosuppressive Roles of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  in Autoimmune Diseases. **Scandinavian Journal Of Immunology**, v. 85, n. 2, p.95-103, 2017.
- MOLL, R.; DAVIS, B. Iron, vitamin B12 and folate. **Medicine**, v. 45, n. 4, p. 198-203, 2017.
- NGUYEN, C.; SAVOURET, J. F.; WIDERAK, M. *et al.* Resveratrol, potential therapeutic interest in joint disorders: a critical narrative review. **Nutrients**, v. 9, n. 1, p. 45, 2017.

O'LEARY, F.; SAMMAN, S. Vitamin B12 in health and disease. **Nutrients**, v. 2, n. 3, p. 299-316, 2010.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Adherence to Long-Term Therapies: evidence for action [Internet]. Geneva; OMS; 2003. Disponível em: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa – Depressão. 2018. Acesso em junho de 2019. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095)

PARK, C.; NM MEGHANI, N. M.; AMIN, H. H. *et al.* Patient-centered drug delivery and its potential applications for unmet medical needs. **Therapeutic delivery**, v. 8, n. 9, p. 775-790, 2017.

PATEL, D.; RATHI, S. SUBLINGUAL TABLETS: A REVIEW ON STATE OF ART. **Pharma Science Monitor**, v. 9, n. 1, 2018.

PATEL, K.; SONI, S.; PATEL, R. *et al.* Mouth Dissolving Film: A Review. **International Journal for Pharmaceutical Research Scholars**. V-1, I-3, 2012.p.154-163.

PATEL, P.; PATEL, J.; PATEL, K. *et al.* A Review on Fast Dissolving Sublingual Film. **JPSBR**, v. 5, n. 3, p. 279-285, 2015.

PINHEIRO, D. M. L. Efeito do Resveratrol frente à resposta inflamatória no modelo celular U937. Tese de doutorado, UFRN, 2018.

POLONINI, H. C.; BASTOS, C. A.; OLIVEIRA M. A. L. *et al.* In vitro drug release and ex vivo percutaneous absorption of resveratrol cream using HPLC with zirconized silica stationary phase. **Journal of Chromatography B**, v. 947, p. 23-31, 2014.

PREIS, M.; WOERTZ, C.; KLEINEBUDDE, P. *et al.* Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. **Expert opinion on drug delivery**, v. 10, n. 9, p. 1303-1317, 2013.

PUJARA, N.; JAMBHRUNKAR, S.; WONG, K. Y. *et al.* Enhanced colloidal stability, solubility and rapid dissolution of resveratrol by nanocomplexation with soy protein isolate. **Journal of colloid and interface science**, v. 488, p. 303-308, 2017.

RAND, C. S. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. **The American journal of cardiology**, v. 72, n. 10, p. D68-D74, 1993.

RAO, D. V. S.; RADHAKRISHNANAND, P.; HIMABINDU, V. Stress degradation studies on tadalafil and development of a validated stability-indicating LC assay for bulk drug and pharmaceutical dosage form. **Chromatographia**, v. 67, n. 1-2, p. 183-188, 2008.

- RAPOSO, F. J.; POLONINI, H. C.; A FERREIRA, A. O. *et al.* Technological Device for Manufacturing Transdermal Films: Possible Applications to the Individualized Treatment for Erectile Dysfunction. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, n. 7, p. 2824-2831, 2017.
- RATHI, V.; SENTHIL, V.; KAMMILI, L. *et al.* A BRIEF REVIEW ON ORAL FILM TECHNOLOGY. **International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy**, v. 2, n. 4, 2011.
- RATNAPARKHI, M. P.; MOHANTA, G. P.; UPADHYAY, L. Review on: Fast dissolving tablet. **Journal of pharmacy research**, p. 5-12, 2015.
- REDDY, B. P.; REDDY, K. A.; REDDY, M. S. Validation and stability indicating RP-HPLC method for the determination of tadalafil API in pharmaceutical formulations. **Research in pharmaceutical biotechnology**, v. 2, n. 1, p. 001-006, 2010.
- REINERS, A. A. O.; AZEVEDO, R. C. S.; VIEIRA, M. A. *et al.* Produção bibliográfica sobre adesão/não-adesão de pessoas ao tratamento de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 2299-2306, 2008.
- REITER, R.J.; MAYO, J.C.; TAN D.X. *et al.* Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. **Journal of pineal research**, v. 61, n.3, p. 253-278, 2016. 2016.
- REMONDI, F. A.; CABRERA, M. A. S.; SOUZA, R. K. T. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 126-136, 2014.
- RIZZO, G.; LAGANÀ, A. S.; RAPISARDA A. M. C. *et al.* Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 767, 2016.
- ROCHA, C. H.; OLIVEIRA, A. P. S.; FERREIRA C. *et al.* Adesão à prescrição médica em idosos de Porto Alegre, RS. **Ciencia & saude coletiva**, v. 13, p. 703-710, 2008.
- ROOPIN, M.; YACOBI, Y. Z.; LEVY, O. Occurrence, diel patterns, and the influence of melatonin on the photosynthetic performance of cultured *Symbiodinium*. **Journal of pineal research**, v. 55, n. 1, p. 89-100, 2013.
- SAHA, P. U. J. A.; VERMA, S.; DAS, P. S. Sublingual Drug Delivery: An Indication of Potential Alternative Route. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 6, p. 5, 2017.
- SALVIATI, L.; TREVISSON, E.; DOIMO, M. *et al.* Primary coenzyme Q10 deficiency. In: **GeneReviews®[Internet]**. University of Washington, Seattle, 2017.

SARRIS, J.; BYRNE, G. J.; STOUGH C. *et al.* Nutraceuticals for major depressive disorder-more is not merrier: An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. **Journal of affective disorders**, v. 245, p. 1007-1015, 2019.

SAWAMURA, A. M. S.; FRANCO, S. L. Sistemas Terapêuticos Transdérmicos. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, v. 8, n. 1, p. 40-47, 2004.

SEZER, R. G.; BOZAYKUT, A.; AKOGLU H. A. *et al.* The efficacy of oral vitamin B12 replacement for nutritional vitamin B12 deficiency. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 40, n. 2, p. e69-e72, 2018.

SHABUDDIN, M.; KUMAR, T. P.; SOWJANYA, C. *et al.* Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of olanzapine. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 17, p.1155-1166, 2018.

SHANG, R.; LIU, C.; QUAN, P. *et al.* Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction. **International journal of pharmaceutics**, v. 545, n. 1-2, p. 163-169, 2018.

SHAPERO, B. G.; MISCHOULON, D.; CUSIN, C. (Ed.). **The Massachusetts General Hospital Guide to Depression: New Treatment Insights and Options**. Springer, 2018.

SHER, N.; SIDDIQUI, F. A.; FATIMA, N. *et al.* New method development for hydroxyzine determination: application in stability studies, pharmaceutical formulations, and humane serum. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 38, n. 8, p. 911-918, 2015.

SLOMINSKI, A. T.; HARDELAND, R.; ZMIJEWSKI, M. A. *et al.* Melatonin: A cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 3, p. 490-499, 2018.

TAN, D. X.; MANCHESTER, L. C.; ESTEBAN-ZUBERO, E. *et al.* Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. **Molecules**, v. 20, n. 10, p. 18886-18906, 2015.

TEMOTEO, R. C. A.; CARVALHO, J. B. L.; LIRA, A. L. B. C. *et al.* Nursing in adherence to treatment of tuberculosis and health technologies in the context of primary care. **Escola Anna Nery**, v. 23, n. 3, 2019.

THABET, Y; BREITKREUTZ, J. Orodispersible films: product transfer from lab-scale to continuous manufacturing. **International journal of pharmaceutics**, v. 535, n. 1-2, p. 285-292, 2018a.

THABET, Y; SLAVKOVA, M; BREITKREUTZ, J. 10 years EU regulation of pediatric medicines-impact on cardiovascular drug formulations. **Expert opinion on drug delivery**, v. 15, n. 3, p. 261-270, 2018b.

- TIAN, P.; WANG, G.; ZHAO, J. *et al.* Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 66, p. 43-51, 2019.
- TOMAR, A.; SHARMA, K.; CHAUHAN, N. S. *et al.* Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of dicyclomine as potential route of buccal delivery. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 4, n. 2, p. 408-417, 2012.
- VASCONCELOS, T. R. S.; DA SILVA, J. M.; MIRANDA, L. N. Fatores associados a não adesão ao tratamento de pacientes com hipertensão arterial sistêmica: uma revisão integrativa da literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS**, v. 4, n. 2, p. 385, 2018.
- VIDOVIĆ, S.; STOJANOVIĆ, B.; VELJKOVIĆ, J. *et al.* Simultaneous determination of some water-soluble vitamins and preservatives in multivitamin syrup by validated stability-indicating high-performance liquid chromatography method. **Journal of chromatography A**, v. 1202, n. 2, p. 155-162, 2008.
- VRIEND, J.; REITER, R. J. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. **Journal of pineal research**, v. 58, n. 1, p. 1-11, 2015.
- VUDDANDA, P. R.; MONTENEGRO-NICOLINI, M.; MORALES, J. O. *et al.* Effect of plasticizers on the physico-mechanical properties of pullulan based pharmaceutical oral films. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 290-298, 2017.
- WANG, Y.; BAO, Y.; J LIU, J. *et al.* Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. **LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms**, v. 10, n. 1, p. 84-92, 2018.
- WON, J. E.; CHU, J. Y.; CHOI, H. C. *et al.* Safety and effectiveness of once-daily tadalafil (5 mg) therapy in Korean men with benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms in a real-world clinical setting: results from a post-marketing surveillance study. **The world journal of men's health**, v. 36, n. 2, p. 161-170, 2018.
- YEUNG, A. W. K.; AGGARWAL, B. B.; ORHAN, I. E. *et al.* Resveratrol, a popular dietary supplement for human and animal health: Quantitative research literature analysis-a review. **Animal Science Papers and Reports**, v. 37 n. 2, p. 103-118, 2019.
- ZANOTTI, C.; LOCATELLI, C. O tratamento da rinite e os problemas causados pela automedicação em crianças. **Extensão em Foco (ISSN: 2317-9791)**, v. 6, n. 1, 2019.
- ZHANG, M.; SHIYANG, X.; ZHANG, Y. *et al.* Coenzyme Q10 ameliorates the quality of postovulatory aged oocytes by suppressing DNA damage and apoptosis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 143, p. 84-94, 2019.