

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE ENGENHARIA  
CÂMPUS DE ILHA SOLTEIRA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS**

**Filmes orodispersíveis para aplicação na área médica  
preparados com gelatina, HPMC e riboflavina**

Kelder de Souza Weber

Ilha Solteira – SP  
2022

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA  
FILHO”**

**FACULDADE DE ENGENHARIA**

**CÂMPUS DE ILHA SOLTEIRA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS**

**Filmes orodispersíveis para aplicação na área médica  
preparados com gelatina, HPMC e riboflavina**

Kelder de Souza Weber

**Orientadora:** Profa. Dra. Márcia Regina de M. Aouada

Defesa apresentada à Faculdade de Engenharia -  
UNESP - Câmpus de Ilha Solteira, para obtenção  
do título de Mestre em Ciência dos Materiais. Área  
de conhecimento: Ciência e Engenharia dos  
Materiais.

Ilha Solteira – SP  
2022

FICHA CATALOGRÁFICA  
Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e  
Documentação

Weber, Kelder de Souza.  
W373f Filmes orodispersíveis para aplicação na área médica preparados  
com gelatina, HPMC e riboflavina / Kelder de Souza Weber.-- Ilha  
Solteira: [s.n.],2022  
54 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista.  
Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento:  
Química dos Materiais,2022

Orientador: Marcia Regina de Moura Aouada  
Inclui bibliografia

1. Filmes orodispersíveis. 2. Gelatina. 3. HPMC. 4. Riboflavina.

  
Raiane da Silva Santos

**AUTOR: KELDER DE SOUZA WEBER**

**ORIENTADORA: MARCIA REGINA DE MOURA AOUADA**

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: Química dos Materiais pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. MARCIA REGINA DE MOURA AOUADA (Participação Virtual)  
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP

Prof. Dr. HAROLDO NAOYUKI NAGASHIMA (Participação Virtual)  
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP

Profa. Dra. MARINA ANGÉLICA MARCIANO DA SILVA (Participação Virtual)  
Departamento de Odontologia Restauradora / Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP

Ilha Solteira, 01 de fevereiro de 2022

## **Agradecimentos**

À Profa. A Dra. Marcia Regina de Moura Aouada, pela orientação, paciência e compreensão durante todo período do mestrado e confecção deste trabalho.

À Pamela Thais Sousa Melo, pelo enorme auxílio durante minhas incontáveis dúvidas, e contribuição significativa na confecção deste trabalho.

Ao Grupo de Compósitos e Nanocompósitos Híbridos (GCNH) pelo apoio na pesquisa e infraestrutura disponibilizada.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, pela oportunidade. À CAPES, pelo auxílio financeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

À FAPESP pelo auxílio regular vigente e apoio financeiro Proc. 2013/07296-2 e Proc. 2019/06170-1.

A todos que, de alguma forma, colaboraram para o desenvolvimento desta pesquisa.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Tipos de filmes orais e algumas de suas classificações -----	3
<b>Figura 2</b> - Filmes produzidos a partir da técnica de “casting” -----	5
<b>Figura 3</b> - Estrutura química do mero do polietileno -----	6
<b>Figura 4</b> - Estrutura química da gelatina -----	7
<b>Figura 5</b> - Estrutura química do HPMC-----	8
<b>Figura 6</b> - Estrutura química da riboflavina (vitamina B2)	9
<b>Figura 7</b> - Imagem da gelatina em processo de hidratação-----	11
<b>Figura 8</b> - Imagem da solução filmogênica de gelatina em banho-maria e em agitação-----	12
<b>Figura 9</b> -Equipamento usado para medição da tensão e alongação	15
<b>Figura 10</b> - Imagem do molde (A) e do filme cortado (B)-----	15
<b>Figura 11</b> - Célula contendo o filme utilizada para as medidas de permeabilidade ao-----	17
<b>Figura 12</b> - Equipamento utilizado para realizar agitação -----	19
<b>Figura 13</b> - Diferentes ângulos de contato-----	20
<b>Figura 14</b> - Equipamento utilizado para realizar as medidas de ângulo de contato-	21
<b>Figura 15</b> - Valores de WVP dos FODs -----	24
<b>Figura 16</b> - Valores de umidade para os FODs-----	26
<b>Figura 17</b> -Valores de solubilidade para os FODs-----	27
<b>Figura 18</b> - Valores de tensão na ruptura (TMR) dos FODs -----	28
<b>Figura 19</b> - MEV da fratura do filme de gelatina-----	29
<b>Figura 20</b> - MEV da fratura do filme de gelatina e sorbitol -----	29
<b>Figura 21</b> - MEV da fratura da amostra do filme de gelatina, sorbitol e vitamina B2-----	30
<b>Figura 22</b> - MEV da fratura dos filmes de HPMC -----	30
<b>Figura 23</b> - MEV da fratura dos filmes de HPMC com sorbitol-----	31
<b>Figura 24</b> - MEV da fratura dos filmes de HPMC com sorbitol e vitamina B2-----	31
<b>Figura 25</b> - Valores dos ângulos de contato no tempo inicial dos FODs-----	33

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Tipo de FODs com gelatina-----	10
<b>Tabela 2-</b> Tipo de FODs com HPMC -----	13
<b>Tabela 3-</b> Análise subjetiva dos FODs -----	22
<b>Tabela 4-</b> Espessura média das amostras de FODs -----	23

## RESUMO

Os medicamentos em forma de comprimidos, cápsulas e drágeas são muito utilizados devido à facilidade de administração, e, sabendo que a taxa de adesão de um paciente a um tipo de tratamento médico pode ser incrementada com a utilização de um esquema terapêutico centrado no paciente, em determinados casos, como naqueles em que pacientes podem apresentar dificuldade de deglutição, essas formas farmacêuticas acabam sendo inviáveis. Nesse sentido, a utilização de filmes de desintegração oral (FODs) pode se mostrar como uma alternativa como veículo para determinados fármacos. Este trabalho teve como objetivo produzir FODs utilizando duas matrizes poliméricas (gelatina e HPMC) contendo vitamina B2 incorporada a elas para investigar a viabilidade dessa nova forma farmacêutica para o fármaco em questão como um potencial substituto das tradicionais. Os FODs foram produzidos por “casting” a partir de dispersões filmogênicas contendo 2% (m/v) de polímero, 0,4% (m/v) de plastificante e 0,4% (m/v) de vitamina B2. Os FODs foram analisados quanto às suas propriedades físico-químicas. Os filmes apresentaram-se homogêneos e contínuos, livres de trincas e bolhas, além de serem manuseáveis. Esses resultados são bastante promissores, uma vez que o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas contribui significativamente para uma melhor adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, e assim, resultados mais efetivos serão alcançados no tratamento e prevenção de doenças.

## **ABSTRACT**

Medicines in the form of pills, capsules and dragée are widely used due to their ease of administration, and knowing that the rate of adherence of a patient to a type of medical treatment can be increased with the use of a patient-centered therapeutic regimen, in certain cases, such as those in which patients may have difficulty in swallowing, these pharmaceutical forms end up being unfeasible. In this sense, the use of drugs in the form of orally disintegrating films (ODFs) can be shown as an alternative as a vehicle for certain drugs. This work aimed to produce ODFs using two polymeric matrices (gelatin and hydroxypropyl methylcellulose) containing vitamin B2 incorporated in them to investigate the viability of this new pharmaceutical form as a potential replacement for the traditional ones. The ODFs were produced by casting from filmogenic dispersions containing 2% (w/v) of polymer, 0.4% (w/v) of plasticizer and 0.4% (w/v) of vitamin B2. the ODFs were analyzed for their physical properties. The films were homogeneous and continuous, free from cracks and bubbles, in addition to being manageable. These results are very promising, since the development of new pharmaceutical forms significantly contributes to better patient adherence to drug treatment, and thus, more effective results are achieved in the treatment and prevention of diseases.

## SUMÁRIO

<b>-1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>2</b>
2.1 <b>Filmes de desintegração oral ou orodispersíveis (FODs)</b>	<b>2</b>
2.2 <b>Método de “solvent casting”</b>	<b>4</b>
2.2.1 <b>Polímeros naturais</b>	<b>5</b>
2.3 <b>Composto bioativo para uso nos filmes</b>	<b>8</b>
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
3.1 <b>Objetivo geral</b>	<b>9</b>
3.2 <b>Objetivos específicos</b>	<b>9</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>10</b>
4.1 <b>Material</b>	<b>10</b>
4.2 <b>Métodos</b>	<b>10</b>
4.2.1 <b>Preparo das soluções filmogênicas de gelatina</b>	<b>10</b>
4.2.2 <b>Preparo das soluções filmogênicas de HPMC</b>	<b>13</b>
4.3. <b>Técnicas de caracterização dos FODs</b>	<b>14</b>
4.3.1 <b>Determinação da espessura dos filmes</b>	<b>14</b>
4.3.2 <b>Propriedades mecânicas</b>	<b>14</b>
4.3.3 <b>Permeabilidade ao vapor de água (WVP)</b>	<b>16</b>
4.3.4 <b>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</b>	<b>18</b>
4.3.5 <b>Umidade</b>	<b>18</b>
4.3.6 <b>Solubilidade</b>	<b>19</b>
4.3.7 <b>Ângulo de contato dos filmes</b>	<b>20</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>21</b>
5.1 <b>Análise subjetiva dos filmes</b>	<b>21</b>
5.2 <b>Espessura</b>	<b>23</b>
5.3 <b>Permeabilidade ao vapor de água (WVP)</b>	<b>23</b>
5.4 <b>Umidade</b>	<b>25</b>
5.5 <b>Solubilidade</b>	<b>26</b>
5.6 <b>Propriedades mecânicas</b>	<b>27</b>
5.7 <b>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</b>	<b>28</b>
5.8 <b>Ângulo de contato</b>	<b>32</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Durante nossas vidas é inevitável que em algum momento estejamos sujeitos ao consumo de medicamentos, seja pelos mais diversos motivos, como uma gripe, resfriado, algum acidente ou até mesmo por condições genéticas.

No mundo moderno e devido ao grande avanço da ciência e tecnologia somos capazes de tratar/curar grande parte das enfermidades que podemos ser submetidos ao longo da vida. Porém nem todo tipo de administração é considerado confortável, mesmo os tipos que possuem grande adesão podem ser rejeitados por indivíduos com condições e hábitos específicos.

Sabendo que a taxa de adesão de um paciente a um tipo de tratamento médico pode ser incrementada com a utilização de um esquema terapêutico centrado no paciente (SANTOS, 2013), o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas que possibilitem um maior conforto durante a administração de medicamentos é de extrema importância para o sucesso terapêutico. A sintomatologia do paciente deve ser respeitada, ou seja, a forma farmacêutica utilizada deve ser adequada a ela. Além disso, deve-se prestar atenção no efeito desejado pelo médico ao prescrever o fármaco e deve ser de fácil acesso ao paciente (REMONDI et al., 2014). Formas farmacêuticas que tornam as administrações de fármacos invasivas ou promovam algum tipo de desconforto e reações adversas indesejadas necessitam ser repensadas.

Idosos e crianças apresentam, na maioria das vezes, disfagia ou dificuldade de deglutição, esses fatores são considerados importantes na não adesão a alguns tratamentos que envolvem a administração de fármacos. Pacientes não colaborativos, por exemplo, com problemas psiquiátricos, acamados e/ou com alguma debilitação também necessitam de administração diferenciada (REMONDI et al., 2014).

Para minimizar esses problemas e melhorar o tratamento do paciente, algumas vias de administração de fármacos vêm sendo implementadas e aplicadas em substituição às atuais que podem acarretar incômodos, como a via intravenosa e intramuscular. Uma via que vem sendo considerada de fácil autoadministração é utilizar fármacos na forma de filmes orodispersíveis (FODs). Essa apresentação é 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).

Dentre as diversas maneiras de administração de fármaco, a via oral é uma das mais simples e não apresenta contraindicação ou dificuldades de utilização para a maioria dos pacientes. Os FODs são compostos por uma matriz polimérica, com a incorporação de alguns aditivos para modificar propriedades químicas, físicas e organolépticas (cor, brilho, odor, textura e sabor). Possuem como vantagem uma elevada área de contato garantindo uma maior superfície de liberação de ativos. Além disso, são de fácil transporte e manuseio e podem ser produzidos a partir de uma grande diversidade de macromoléculas (DIXIT e PUTHLI, 2009).

Normalmente, os polímeros utilizados na confecção desses filmes são os de caráter hidrofílico, uma vez que os FODs são projetados para dissolverem e liberarem o princípio ativo diretamente na cavidade oral. Diversas matrizes têm sido estudadas no desenvolvimento dos FODs, como a gelatina, hidroxipropil metilcelulose (HPMC), amido, glicose, pululana, acetato de polivinila e maltodextrina (DIXIT e PUTHLI, 2009; FIGUEROA, 2012; DAUD et al. 2011). Juntamente com as matrizes poliméricas algumas substâncias podem ser adicionadas, sejam para alterar alguma característica intrínseca do polímero utilizado, ou no caso dos fármacos, com o simples objetivo de ser incorporado para ser liberado posteriormente quando ocorrer o consumo dos FODs.

A vitamina B2, também conhecida como riboflavina, é uma vitamina hidrossolúvel presente principalmente no leite bovino e seus derivados e é muito utilizada em tratamentos de ceratocone, principalmente em crianças pequenas. Para tratamento do ceratocone em crianças é indicada uma dose de 200 mg diárias de forma contínua dessa vitamina. O tratamento é feito em criança pelo fato de que nessa faixa etária o desenvolvimento da doença é mais grave e as mesmas apresentam dificuldade para ingerir a quantidade de vitamina necessária (AMBRÓSIO et al., 2019). Sendo assim, um método alternativo que apresenta maior facilidade de administração, superando até mesmo a comodidade que as comuns vias orais oferecem é administrá-la utilizando filmes de desintegração oral como veículo desse fármaco. Os medicamentos em forma de FODs possuem a mesma comodidade de administração dos medicamentos por via oral, como os comprimidos e cápsulas, mas sem apresentar o desconforto da deglutição, além

de possibilitar a inserção de altas dosagens de fármacos por unidade posológica. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver FODs para facilitar a administração de vitamina B2, melhorando a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, tornando-o mais confortável. Os filmes orodispersíveis foram elaborados utilizando dois tipos de matrizes poliméricas (gelatina e HPMC) contendo vitamina B2 incorporada às matrizes. A viabilidade do uso desses polímeros como formadores de filmes contendo a vitamina foi realizada por meio das análises de propriedades mecânicas, de barreira a vapor de água, umidade, solubilidade, hidrofobicidade e morfologia microestrutural. Nos próximos tópicos serão abordados conceitos importantes para a compreensão do trabalho, bem como aspectos relevantes das pesquisas na área de FODs, justificando o desenvolvimento do mesmo e a relevância desse tema para a comunidade científica.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Filmes de desintegração oral ou orodispersíveis (FODs)**

Os filmes de desintegração oral (FODs) consistem em matrizes de macromoléculas que podem ser usadas eficientemente como plataformas de liberação de fármacos (BORGES et al., 2015). Esses FODs conseguem ser dissolvidos na cavidade oral e liberar o composto bioativo, não havendo necessidade de se ingerir água para que sejam deglutidos.

Diferentemente dos filmes mucoadesivos, em que a maior parte dos filmes pertencentes a essa categoria tem a finalidade de liberar os fármacos na cavidade oral para que nela sejam absorvidos, uma vez que eles são projetados para se fixarem às mucosas, os FODs têm o objetivo de serem apenas dissolvidos na cavidade oral e serem absorvidos majoritariamente no sistema gastrointestinal (BORGES et al., 2015). Vale destacar que alguns filmes mucoadesivos possuem fármacos que não são absorvidos na cavidade oral, como é mostrado na Figura 1.

Já os FODs podem apresentar uma pequena absorção pela mucosa oral, entretanto, não é esse o objetivo dos FODs, que possuem absorção via trato gastrointestinal. Além disso, eles podem ou não apresentar algum grau de mucoadesividade dependendo dos polímeros utilizados na matriz, sendo essa propriedade mais comumente associada a matrizes constituídas de polímeros de alta massa molecular (acima de 9 kDa) (BORGES et al., 2015).

**Figura 1** - Tipos de filmes orais e algumas de suas classificações



Fonte: adaptado de Borges (2015)

O tipo de polímero utilizado pode variar para cada filme, sendo necessário um estudo para determinar qual a melhor matriz para cada aplicação. Para FODs, polímeros como o HPMC (hidroxipropilmetilcelulose) e a gelatina são amplamente utilizados como matriz devido ao seu baixo custo (BODINI et al., 2013; HAN et al., 2019; FIGUEROA et al., 2012; GARCIA et al., 2020; ESTACA et al., 2011; ANDREUCETTI et al., 2011).

A gelatina, por exemplo, é extraída de subprodutos da indústria e os outros componentes da formulação são utilizados corriqueiramente no preparo de produtos alimentícios de baixo valor final para o consumidor. Já o HPMC é um biopolímero derivado da celulose, uma substância extremamente abundante e de fácil obtenção.

Vale lembrar que filmes constituídos apenas de gelatina ou HPMC apresentam características mecânicas insatisfatórias, sendo de difícil manuseio em alguns casos. Para diminuir a intensidade das interações intermoleculares e melhorar a manuseabilidades desses filmes plastificantes podem ser adicionados às soluções poliméricas. A adição do plastificante influencia diretamente no comportamento mecânico dos filmes, já que plastificantes normalmente possuem baixa massa molecular e que quando adicionados aos FODs preenchem os espaços entre as cadeias, diminuindo as interações cadeia-cadeia (CANEVAROLO, 2002). Sua capacidade plastificante depende de alguns fatores,

tais como: configuração molecular, número de hidroxilas livres, compatibilidade com o polímero, dentre outros (SANTACRUZ et al., 2015).

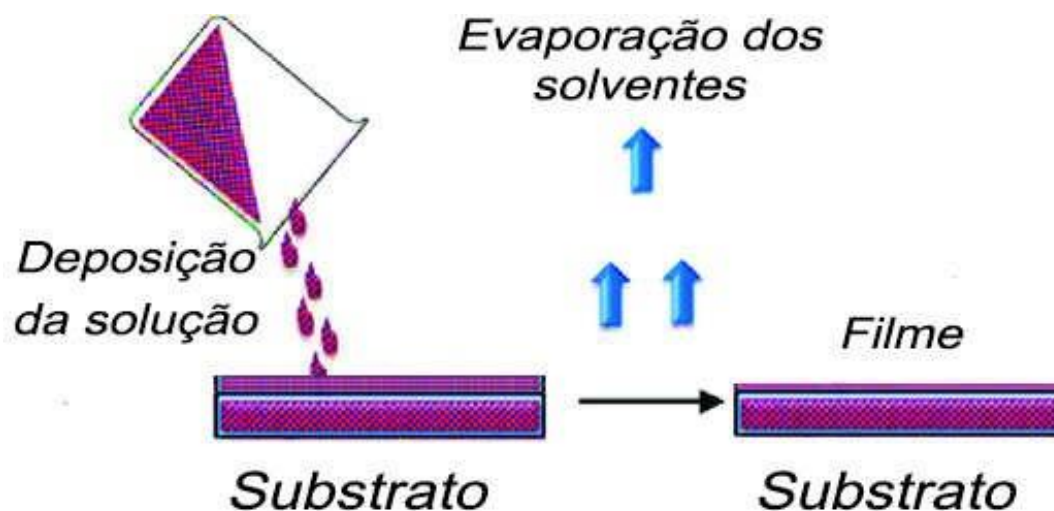
Como resultado da diminuição das forças intermoleculares entre as cadeias poliméricas, o material final poderá apresentar melhor manuseabilidade, por meio da diminuição do módulo elástico, que está relacionado à rigidez do polímero. Isso possibilita uma melhor resistência ao impacto, tornando sua aplicação mais versátil.

## **2.2 Método de “*solvent casting*”**

Uma das possíveis maneiras de se produzir FODs é a partir da técnica de “*solvent casting*” (deposição seguida de evaporação do solvente), que consiste em depositar uma solução polimérica em um substrato específico para que haja a evaporação dos solventes (Fig. 2) até que seja possível desprender o material do suporte (TAVASSOLI-KAFRANI et al., 2016; PARZANESE, 2011).

Essa técnica permite que as dimensões do filme possam ser controladas de acordo com alguns parâmetros, como a área de deposição do substrato e quantidade de solução que é depositada, por exemplo. Esse método é amplamente utilizado devido à sua facilidade de implementação e custo relativamente baixo quando comparado a outros métodos que necessitam de investimento em maquinários específicos de alto custo.

**Figura 2-** Filmes produzidos a partir da técnica de “solvent casting”.

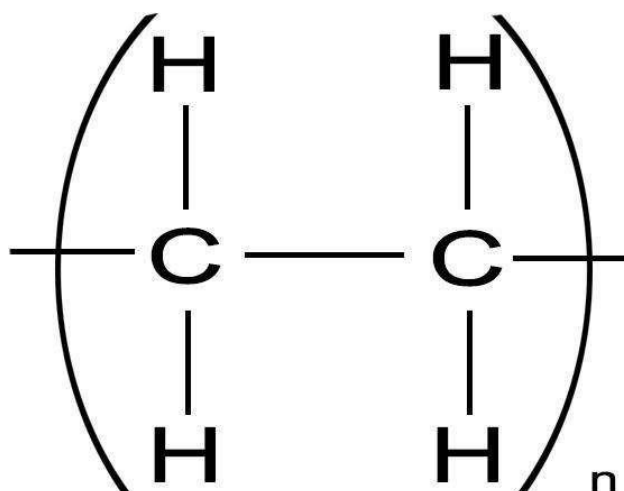


Fonte: adaptado de KRZYSZTOF *et al.* (2016)

### 2.2.1 Polímeros naturais

Polímeros são macromoléculas constituídas de muitos segmentos repetidos ou unidades chamadas meros, assim como seu próprio nome sugere. O termo polímero deriva do grego, poli "muitas" e meros "partes". (CANEVAROLO, 2002). Como por exemplo, o polietileno (Fig. 3), que é obtido a partir da polimerização do monômero etileno, por meio do rompimento da ligação dupla, que permite assim, a formação do polímero.

**Figura 3-** Estrutura química do mero polietileno.



Fonte: próprio autor

Os polímeros podem ser classificados em duas categorias de acordo com sua origem, sendo eles naturais ou sintéticos (MARINHO, 2001). Os polímeros naturais são aqueles que a própria natureza produz e que estão presentes na composição orgânica de espécies vegetais e animais, como por exemplo o colágeno e a celulose. Além disso, os polímeros naturais podem ser degradados pelo meio ambiente quando expostos a umidade do solo, microrganismos e oxigênio (NAZMI, 2017; DAVIS e SONG, 2006).

Já os polímeros sintéticos são aqueles produzidos em laboratório como o PVC (policloreto de vinila) e o polietileno. Normalmente não apresentam biodegradabilidade e são obtidos em sua grande parte por meio de recursos fósseis.

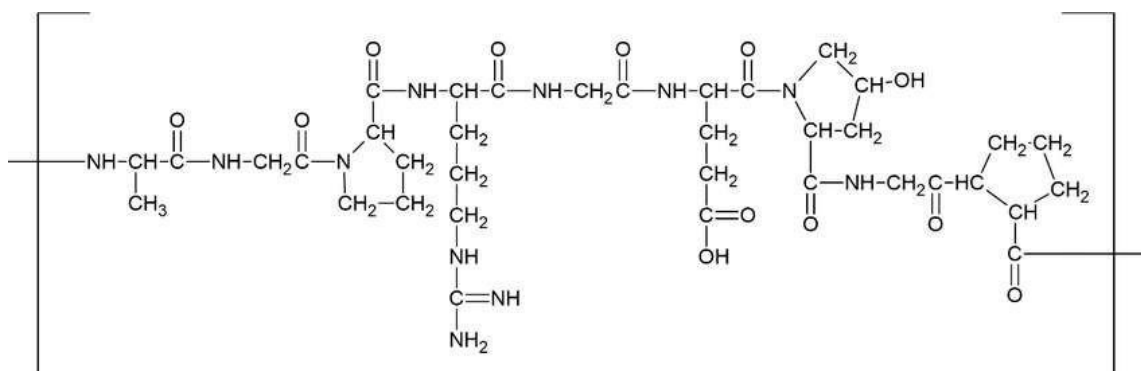
Cada tipo de polímero possui suas vantagens e desvantagens. Os naturais têm a vantagem de já estarem disponíveis no ambiente, sendo preciso apenas coletá-lo, porém, não possuem massa molecular uniforme, e, conseqüentemente, os tamanhos de suas cadeias variam bastante. Já os sintéticos possuem cadeias com uniformidade e controle maior, uma vez que são sintetizados em laboratório e indústrias, entretanto, na maior parte não são de fontes renováveis (CANEVAROLO, 2002).

Dois biopolímeros de baixo custo e de fácil acesso são a gelatina e o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ambos amplamente utilizados na indústria

farmacêutica como sistemas para liberação de fármacos (HAN et. al, 2019; FIGUEROA et. al, 2012; ABRUZZO et. al, 2012). Essa ampla utilização se dá devido à grande disponibilidade de matéria prima e facilidade de obtenção.

A gelatina é um polímero natural sintetizado a partir do colágeno existente na pele, ossos e tecido conjuntivo de animais. Ela é composta por várias cadeias peptídicas (Figura 4) obtidas a partir da hidrólise do colágeno. Devido a essa técnica de síntese, a gelatina apresenta uma polidispersão, já que a hidrólise não ocorre de maneira uniforme. A composição da gelatina obtida vai depender da sua matéria prima, o que pode variar dependendo do tipo e idade do animal do qual foi extraída.

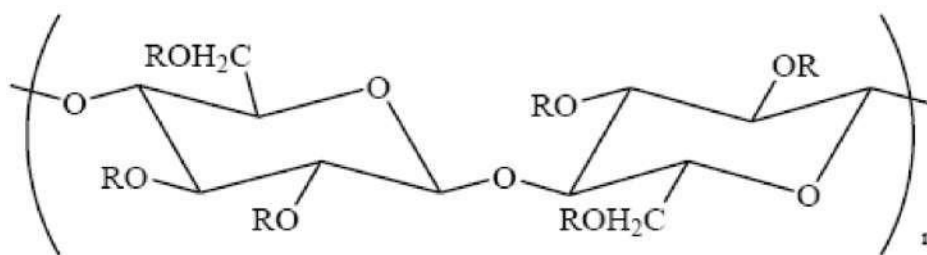
**Figura 4 - Estrutura química da gelatina**



Fonte: Paula (2019)

O HPMC é derivado de um dos polímeros naturais mais abundantes do planeta, a celulose. É preparado por meio do seu tratamento com óxido de propileno e cloreto de metila para obter substituições dos grupos hidroxilas da glicose por grupos hidroxipropil ( $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ) e metoxil ( $-\text{OCH}_3$ ) (Fig. 5). O tamanho da molécula e o grau de substituição irão determinar as propriedades do produto, como solubilidade orgânica e a propriedade de formar gel em meio aquoso (BALTAR, 2009).

**Figura 5-** Estrutura química do HPMC



Fonte: ZACCARON, 2005.

### 2.3 Composto bioativo para uso nos filmes

O desenvolvimento de FODs contendo princípios bioativos vem se tornando cada vez mais comum, como extrato própolis (BODINI *et al.*, 2013; BORGES *et al.*, 2013), donepezila (HAN *et al.*, 2019), naproxeno, fenofibrato, griseofulvina (FIGUEROA *et al.*, 2012), compostos ativos da acerola (GARCIA *et al.*, 2020), propranolol (ABRUZZO *et al.*, 2012) e vitamina C (GARCIA *et al.*, 2018).

Dentre esses princípios bioativos, as vitaminas hidrossolúveis possuem a vantagem de não serem “acumulativas” dentro do corpo humano, ou seja, quando ocorre o excesso na ingestão por suplementações, o próprio corpo irá expelir por meio da urina (O MUNDO..., 2017).

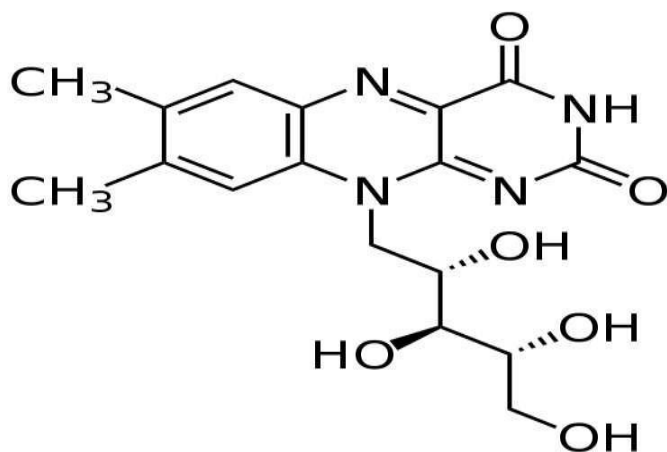
A hidrossolubilidade acaba se mostrando uma necessidade para compostos bioativos incorporados em FODs, já que esses filmes são desenvolvidos à base de água e polímeros hidrossolúveis objetivando serem dissolvidos pela saliva.

Por essa razão, um candidato para a incorporação aos FODs seriam as vitaminas que possuem boa afinidade com água. A vitamina B2 (Figura 6), também conhecida como riboflavina, é uma vitamina pertencente ao grupo de vitaminas do complexo B e é hidrossolúvel, de cor amarelo-laranja, encontrada principalmente em leite e derivados, espinafre, ovos, fígado e soja. (O MUNDO..., 2017).

No corpo, a riboflavina tem grande influência no crescimento corporal saudável, na produção de glóbulos vermelhos e também ajuda na liberação de

energia dos carboidratos e ácidos graxos (LEBLANC et al., 2005). Além disso, é muito utilizada como catalisador em tratamentos de correção da córnea (crosslinking) em pessoas que sofrem de ceratocone (AMBRÓSIO et al., 2109).

**Figura 6-** Estrutura química da riboflavina (vitamina B2)



Fonte: próprio autor

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

O objetivo deste estudo foi produzir e avaliar filmes de desintegração oral (FODs) utilizando matrizes poliméricas biodegradáveis (gelatina e HPMC) com e sem a incorporação de riboflavina (vitamina B2).

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Desenvolver filmes orodispersíveis utilizando-se de uma formulação base única para incorporação individual;
- Obter filmes manuseáveis e contínuos;
- Obter filmes adequados em relação às características organolépticas esperadas;
- Avaliar a variação de espessura dos filmes;
- Avaliar as propriedades mecânicas, de barreira e morfológicas.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Material

Gelatina (CAS 9000-70-8; Dinâmica Química Contemporânea, Brasil), HPMC Methocel® K4M (CAS 9004-65-3; Dow Chemical Company, Brasil; razão média de metoxil/hidroxipropil: 2,26), Sorbitol 70% (Kasyap, Índia) e vitamina B2 (Farmácia de Manipulação Barbosa-Ilha Solteira/SP).

### 4.2 Métodos

#### 4.2.1 Preparo das soluções filmogênicas de gelatina

Foram preparados três tipos de filmes de gelatina: i) controle, contendo apenas a gelatina 2% (m/v) em sua composição (Tipo 1); ii) gelatina 2% (m/v) e sorbitol 0,4% (m/v) (Tipo 2); iii) gelatina 2% (m/v), sorbitol 0,4% (m/v) e vitamina B2 0,4% (m/v) (Tipo 3). Os constituintes de cada composição estão descritos na Tabela 1. Todas as composições escolhidas foram baseadas em trabalhos prévios no grupo de pesquisa.

**Tabela 1-** Composições filmogênicas dos FODs à base de gelatina

<b>Tipos de filmes</b>	<b>Composição</b>
i) Tipo 1	Gelatina
ii) Tipo 2	Gelatina + sorbitol
iii) Tipo 3	Gelatina + sorbitol + vitamina B2

Fonte: próprio autor

Inicialmente a gelatina foi colocada em hidratação em 100 mL de água destilada durante 1 hora como ilustrado na Figura 7. Esse procedimento auxilia na etapa de solubilização da gelatina no processo de preparo da solução filmogênica.

**Figura 7** - Imagem da gelatina em processo de hidratação



Fonte: próprio autor

Após o período de hidratação a solução foi colocada em banho-maria (Figura 8) a uma temperatura entre 50 a 60°C e submetida à agitação em um agitador magnético em baixa rotação (500 rpm) por um período de 30 minutos.

**Figura 8-** Imagem da solução filmogênica de gelatina em banho-maria e em agitação



Fonte: próprio autor

Após a solubilização a solução foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente (25 °C). Feito isso, os filmes controle (Tipo 1) foram depositados em substrato de poliéster para que houvesse a evaporação do solvente.

Para os filmes tipo 2 após a solução atingir a temperatura ambiente foi adicionado o plastificante sorbitol e a solução foi agitada, com rotação baixa, por mais 10 minutos e então foi depositada no substrato.

Já para os filmes tipo 3, ao final da etapa de estabilização da temperatura, o sorbitol e a vitamina B2 foram adicionados a solução e então, agitado novamente em baixa rotação por mais 10 minutos, e logo após foi depositado no substrato.

#### **4.2.2 Preparo das soluções filmogênicas de HPMC**

Foram preparados três tipos de filmes: i) controle contendo apenas a HPMC em sua composição (Tipo 1); ii) HPMC 2% (m/v) com o acréscimo de sorbitol a 0,4% (m/v) (Tipo 2); iii) que continha HPMC 2% (m/v) com acréscimo do

sorbitol 0,4% (m/v) e vitamina B2 a 0,4% (m/v) (Tipo 3). Os constituintes de cada composição estão descritos na Tabela 2. Todas as composições escolhidas foram baseadas em trabalhos prévios no grupo de pesquisa.

**Tabela 2** - Composições filmogênicas dos FODs à base de HPMC

Tipo de filme		Composição
i)	Tipo 1	HPMC
ii)	Tipo 2	HPMC + sorbitol
iii)	Tipo 3	HPMC + sorbitol + vitamina B2

Fonte: próprio autor

A preparação foi realizada colocando um béquer contendo 100 mL de água destilada sob alta rotação (1000 rpm). Em seguida foi adicionado HPMC aos poucos até que a solubilização total fosse alcançada. A adição foi feita aos poucos, pois, primeiramente é necessário que haja a hidratação das cadeias poliméricas para então haver a solubilização do polímero. Esse processo auxilia na obtenção de uma solução mais estável.

Após a solubilização total, a solução foi colocada em repouso por 24 horas, até que todas as bolhas de ar saíssem e a solução ficasse homogênea. A presença de bolhas no momento do depósito no suporte para secagem fará com que o filme final possua a presença de poros que prejudicam suas propriedades.

Para a solução dos filmes de controle (tipo 1) após o período de descanso ela foi depositada no substrato de poliéster.

Para o tipo 2 após a solubilização do HPMC foi adicionado o sorbitol e a solução foi agitada novamente até a incorporação do plastificante. Posteriormente a solução foi colocada em descanso para a retirada das bolhas de ar e em seguida foi depositada sobre o suporte de poliéster.

Já para os filmes Tipo 3 após a total solubilização do HPMC foram adicionados os demais componentes (descrito na Tabela 2). Após a solubilização a solução ficou em descanso até que as bolhas de ar saíssem e posteriormente foi aplicado a técnica de “*casting*”.

### **4.3. Técnicas de caracterização dos FODs**

#### **4.3.1 Determinação da espessura dos filmes**

A espessura dos filmes foi determinada para calcular os dados de propriedades mecânicas e WVP (Water Vapour Permeability, ou permeabilidade ao vapor de água). Para determinar as espessuras dos filmes foram realizadas medições em 5 diferentes pontos ao redor dos filmes com um micrômetro digital ( $\pm 0.01\text{mm}$ ) (Mitutoyo Manufacturing, Japan).

#### **4.3.2 Propriedades mecânicas**

Com a intenção de verificar se os filmes produzidos pelo método casting conseguem exibir características satisfatórias de manuseabilidade as propriedades mecânicas foram analisadas.

As suas propriedades mecânicas dos materiais determinam a resposta desses às influências externas, associadas à capacidade de desenvolver deformações e de apresentar resistência à fratura (OKAMOTO, 1978).

As propriedades de tensão de ruptura e percentual de alongação até a ruptura foram analisadas por meio de ensaio de tração com registro das curvas de tensão-deformação. De acordo com Canevarolo (2013), as tensões em qualquer região da curva são obtidas por meio da razão entre a carga ou força aplicada e a área da seção transversal do corpo de prova.

Para a caracterização das propriedades mecânicas dos materiais fez-se uso do equipamento Instron Universal Testing Machine (fig. 7) (Modelo 3369, Instron Corp., Canton, Mass., U.S.A.), operando com carga de 100N e com velocidade de tracionamento de 10 mm.min<sup>-1</sup>.

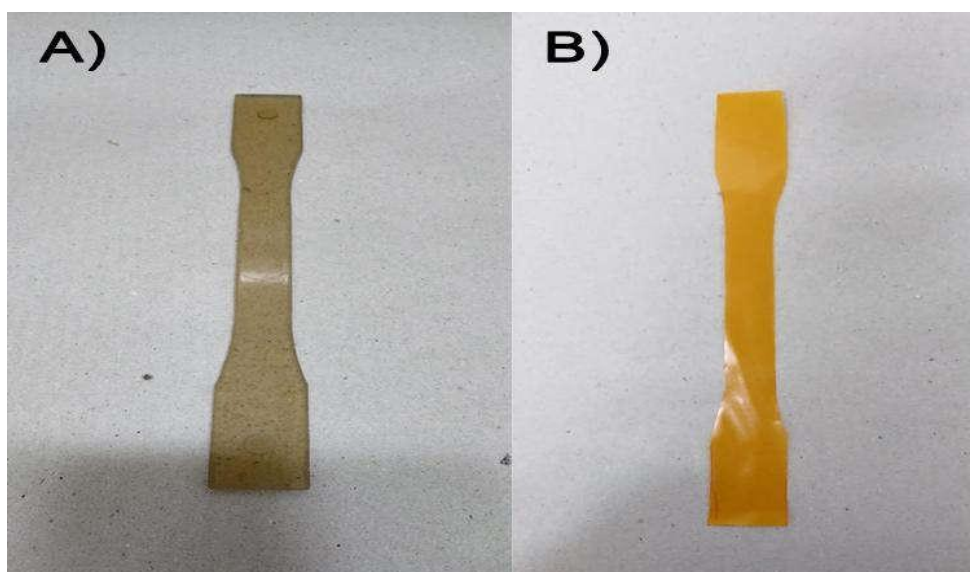
**Figura 9**-Equipamento usado para medição da tensão e alongação



Fonte: próprio autor

Os FODs foram cortados formato retangular nas dimensões 100 mm de comprimento e 13 mm de largura com pelo menos 5 corpos de provas de cada tipo de filme de acordo com a norma ASTM D882 – 98 (Figura 10) e levados à estufa à temperatura de 25 °C e umidade de 50% por 48 horas.

**Figura 10-** Imagem do molde (A) e do filme cortado (B)



Fonte: próprio autor

A tensão na ruptura ( $\sigma$ ) foi determinada medindo-se a força necessária para romper o filme. Os valores de  $\sigma$  foram obtidos utilizando a equação 2:

$$\sigma = \frac{F}{S} \quad (1)$$

Na equação 2, F é o valor da força de ruptura exercida e S é a área seccional do filme.

#### 4.3.3 Permeabilidade ao vapor de água (WVP)

As propriedades de barreira são definidas como a capacidade em resistir à absorção ou à evaporação de gases e vapores, permeação de lipídeos e à passagem de luz (SARANTÓPOULOS, 2002).

A permeabilidade ao vapor de água indica o quão suscetível o filme é a transmissão de vapor de água por unidade de área do material (ASTM, 1980).

Os valores de permeabilidade ao vapor de água foram determinados a partir do método modificado ASTM E96-80, utilizado para determinar a umidade relativa (RH) dos filmes (McHUGH et al. 1993).

As amostras foram cortadas em formato circular com diâmetro de 60 mm e fixadas nas células padronizadas de Teflon® contendo 6 mL de água destilada, conforme

a

Figura

11.

**Figura 11** - Célula contendo o filme utilizada para as medidas de permeabilidade ao vapor



Fonte: próprio autor

As células foram então armazenadas em estufa a 25 °C e umidade de 50%. A água transferida por meio do filme foi determinada por pesagens em uma balança analítica. A umidade relativa foi determinada utilizando-se as equações.

$$WVRT = \frac{mw.P.D.\ln\left[\frac{(P-P_2)}{(P-P_1)}\right]}{R.T.z} \quad (2)$$

$$RH = \frac{P_2}{P_1} \cdot 100 \quad (3)$$

Nas equações  $mw$  é a massa molar da água (18 g.mol<sup>-1</sup>),  $P$  é a pressão total (1 atm),  $D$  é difusividade de vapor da água por meio do ar a 298 K (0,102 m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>),  $P_1$  é a pressão saturada de vapor a 298 K (0,0313 m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>),  $P_2$  é a pressão parcial da face inferior do filme,  $R$  é constante dos gases (82,1 x 10<sup>6</sup>), e  $z$  é altura média atingida pelo gás inerte.

A permeabilidade ao vapor de água (WVP) foi calculada por meio da seguinte equação 5:

$$WVP = \frac{WVTR}{(P_2 - P_3)} \cdot y \quad (4)$$

Na equação 5,  $y$  é a espessura média dos filmes e  $P_3$  é a pressão parcial de vapor do lado superior do filme.

#### 4.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A análise de microscopia utilizada para avaliar microestrutura de filmes biodegradáveis é a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), onde é possível obter informações sobre a superfície dos filmes (CEREDA, 2001).

Os filmes foram analisados utilizando um microscópio eletrônico de varredura, da marca Zeiss, modelo EVO LS15, da UNESP Câmpus de Ilha Solteira, operando com voltagem de 5 kV e 10 kV. Sobre as amostras foi depositada uma fina camada de ouro usando um *Sputter Coater*. As imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foram feitas nas superfícies dos filmes e nas regiões de fratura criogênica, a fim de se observar a estrutura morfológica do material e obter maiores informações sobre os filmes em estudo.

#### 4.3.5 Umidade

A umidade dos filmes foi determinada de acordo com Gontard et al. (1994). As amostras dos FODs foram cortadas em formatos retangulares com dimensões de aproximadamente 2 cm x 2 cm e posteriormente pesados em uma balança analítica e submetidas à secagem em estufa (100 °C) por 24 horas. Após o período de 24 horas as amostras foram pesadas novamente.

A umidade foi calculada conforme Equação 6. Essa análise foi realizada em triplicata.

$$U = \left( \frac{M_i - M_f}{M_i} \right) 100 \quad (5)$$

Na equação 7, U é a umidade dos filmes (%);  $M_i$  = massa inicial da amostra (g); e  $M_f$  = massa final da amostra (g).

#### 4.3.6 Solubilidade

A solubilidade foi determinada gravimetricamente de acordo com Gontard et al. (1994). Para solubilidade dos FODs as amostras foram cortadas em formatos retangulares de aproximadamente 2 cm x 2 cm. As amostras então foram secas em estufa (100 °C) por 24 horas e posteriormente pesadas. Em seguida, as amostras foram imersas em 50 mL de água destilada e o sistema foi mantido sob agitação constante em shaker orbital (MA-410, Marconi, Brasil) (fig 12) por 24 h a 25 °C.

**Figura 12** - Equipamento utilizado para realizar agitação



Fonte: próprio autor

Após esse período o solvente foi filtrado restando assim apenas parte das

amostras não solubilizadas. Feito isso, as partes não solubilizadas das amostras foram secas novamente em estufa (100 °C) por mais 24 horas. A solubilidade foi calculada utilizando-se a Equação 8:

$$S = \left( \frac{M_i - M_f}{M_i} \right) 100 \quad (6)$$

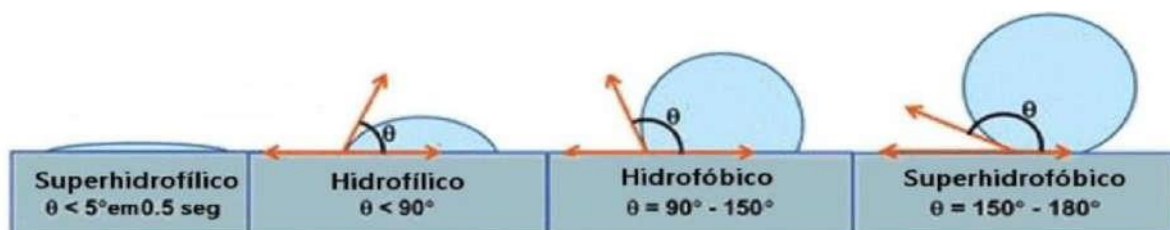
Na equação 7 S é a solubilidade dos filmes em %,  $M_i$  = massa inicial da amostra em g e  $M_f$  a massa final da amostra também em g.

#### 4.3.7 Ângulo de contato dos filmes

O ângulo de contato é definido como o ângulo formado entre a superfície sólida e uma tangente traçada entre a superfície da gota (Figura 13). Esse ângulo é dependente da interação dos FODs e a água (KARBOWIAK et al., 2006).

A partir dessas medidas é possível determinar se o material é super hidrofílico, hidrofílico, hidrofóbico ou super hidrofóbico. Ou seja, quanto mais a gota ao ser colocada sobre uma superfície se espalha, seu ângulo de contato é menor e maior a sua molhabilidade, mais hidrofílico é o material. E caso a gota mantenha a sua forma, maior é o ângulo de contato e menor a sua molhabilidade, e o material é mais hidrofóbico (HUILLCA, 2015).

**Figura 13** - Diferentes ângulos de contato



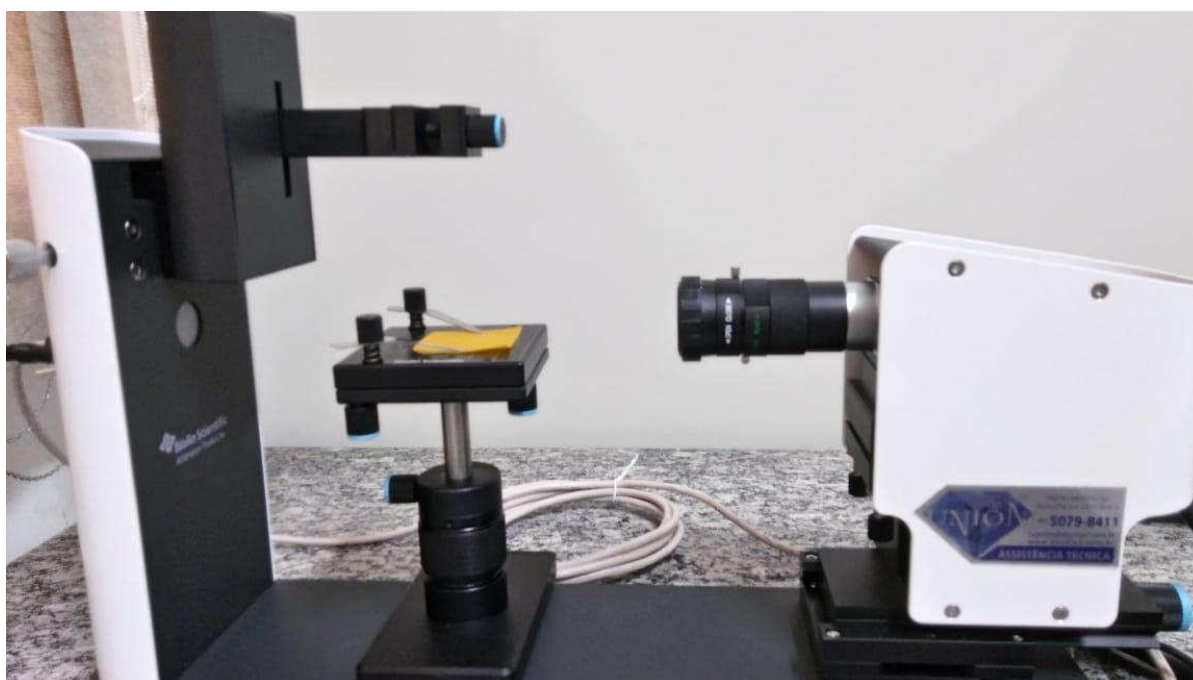
Fonte: BAČOVSKÁ et al. (2016).

As medidas de ângulo de contato dos filmes foram realizadas por meio de um medidor de ângulo de contato (Biolin Scientific AB, Västra Frölunda, Suécia) da UNESP Câmpus de Ilha Solteira/SP.

A determinação do ângulo de contato entre uma gota de água e o filme de desintegração oral foi realizado por método óptico.

Para a realização das medidas de ângulo de contato, amostras dos filmes em estudo com dimensões de 1 cm x 2 cm foram fixadas ao suporte. Uma gota (6  $\mu$ L) de água destilada foi depositada na superfície do filme utilizando-se uma seringa. O ângulo de contato foi calculado utilizando o software do aparelho (Figura 14).

**Figura 14** - Equipamento utilizado para realizar as medidas de ângulo de contato



Fonte: próprio autor

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Análise subjetiva dos filmes

A primeira avaliação pela qual os filmes foram submetidos diz respeito a uma análise subjetiva desse material, ou seja, uma avaliação qualitativa que serve de parâmetro inicial para o direcionamento das caracterizações e melhor avaliação do material. Três principais aspectos foram avaliados, sendo estes, manuseabilidade, continuidade e homogeneidade. A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos com a análise subjetiva.

**Tabela 3-** Análise subjetiva dos FODs

	MANUSEABILIDADE	CONTINUIDADE	HOMOGENEIDADE
FODs de gelatina			
Tipo 1 (controle)	*	***	***
Tipo 2	**	***	***
Tipo 3	**	***	*
FODs de HPMC			
Tipo 1 (controle)	**	***	***
Tipo 2	***	***	***
Tipo 3	***	***	**

Nota: \*\*\* atende com excelência, \*\* atende de modo satisfatório, \* NÃO atende

De modo geral, os filmes sem vitamina apresentaram-se transparentes, inodoros e insípidos. Com a inserção da vitamina os filmes apresentaram coloração alaranjada, uma característica da riboflavina. Essa coloração final é algo que pode auxiliar na aceitação do material por parte dos consumidores, uma vez que a coloração da vitamina é preservada no produto obtido.

Os filmes controle (tipo 1) feitos de gelatina apresentaram manuseabilidade insatisfatória, já que eram inflexíveis e quebradiços. Já os FODs de gelatina que possuem o plastificante sorbitol (tipos 2 e 3) apresentaram uma melhora nesses aspectos, se assemelhando aos FODs elaborados somente com HPMC (tipo 1). Esses últimos foram os que apresentaram melhores características em relação aos parâmetros citados, especialmente após a adição do plastificante (filmes de HPMC tipo 2 e 3).

Os filmes, tanto os feitos de gelatina quanto os de HPMC, se mostraram contínuos em sua totalidade e possuindo ótima repetibilidade.

Para as composições que não possuem a riboflavina a homogeneidade se apresentou ótima. Porém quando a vitamina foi adicionada o FODs de gelatina (tipo 3) apresentou uma separação de fase devido a saturação de vitamina e por possuir baixa viscosidade, o excesso sofreu uma decantação (fig. 21). Para o FODs tipo 3 de HPMC o resultado foi melhor, porém semelhante, como a viscosidade da solução de HPMC é muito maior em comparação a de gelatina o excesso de vitamina não sofreu decantação, mas ficou dispersa por todo o filme (fig. 24).

## 5.2 Espessura

A espessura é definida como a distância entre as duas superfícies principais do material. Um dos parâmetros que influenciam as propriedades dos filmes é a espessura, pois, conhecendo-se a espessura, é possível obter informações sobre a resistência mecânica, as propriedades de barreira a gases e ao vapor de água (CETEA, 1996). As espessuras dos filmes preparados e caracterizados estão apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4-** Espessura média das amostras de FODs

FODs de gelatina ( $\mu\text{m}$ )			
<b>Tipo 1 (controle)</b>	46 $\pm$ 5	<b>Tipo 1 (controle)</b>	38 $\pm$ 4
<b>Tipo 2</b>	31 $\pm$ 2	<b>Tipo 2</b>	40 $\pm$ 2
<b>Tipo 3</b>	37 $\pm$ 5	<b>Tipo 3</b>	30 $\pm$

Todos os filmes preparados inicialmente e testados pela análise subjetiva foram utilizados.

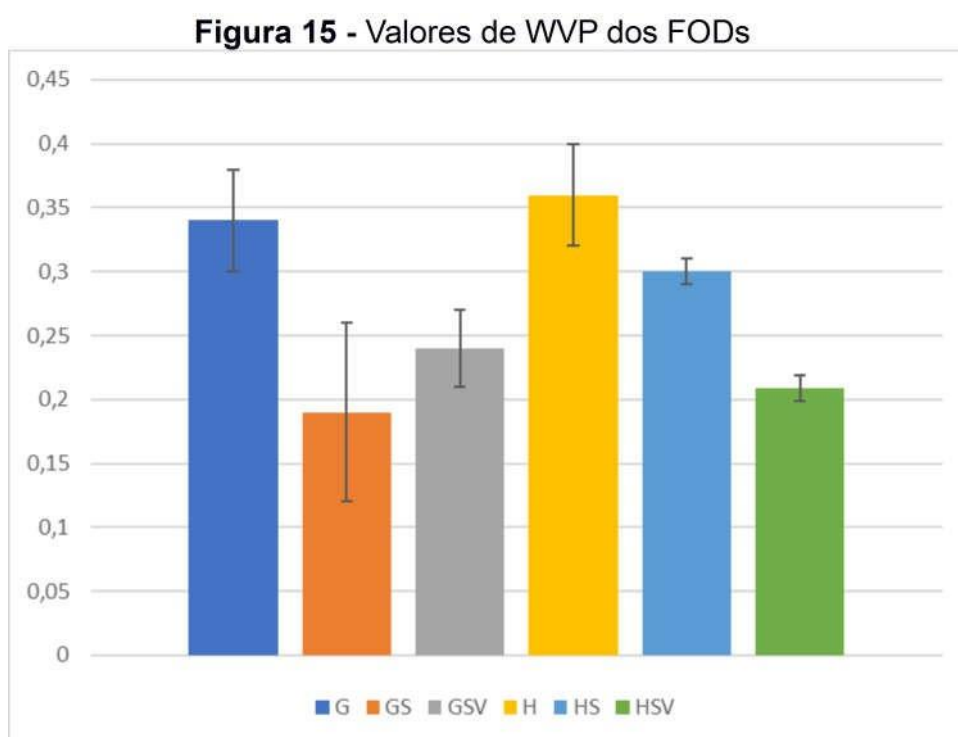
### **5.3 Permeabilidade ao vapor de água (WVP)**

A permeabilidade ao vapor de água (WVP) dos filmes foram medidas com

a intenção de investigar a interação dos FODs com os vapores de água, bem como quantificar a taxa de transmissão de água por meio dos filmes. A permeabilidade ao vapor de água é definida pelo “Annual Book of Standards” (ASTM E96-80) como a taxa de transmissão de vapor de água por unidade de área do material.

Os resultados de WVP são apresentados na Figura 15. É possível verificar claramente a influência da adição do sorbitol e da vitamina B2 no WVP dos filmes.

Observa-se que os resultados dos filmes de HPMC seguiram um padrão de decréscimo da permeabilidade com a adição dos aditivos (sorbitol e vitamina B2). Ou seja, quanto mais substâncias (vitamina e o plastificante) eram adicionadas na solução filmogênica, menor foi se tornando o WVP.



Fonte: próprio autor

Na Figura 15 é possível verificar que dentre os filmes com a matriz de gelatina os FODs controle (gelatina pura) apresentaram valor de WVP superior quando comparado com o das demais amostras elaboradas com a mesma matriz. É importante destacar que matrizes à base de proteínas apresentam estruturas químicas mais lineares e pouco volume livre entre as cadeias, justificando a

elevada permeabilidade ao vapor de água (KROCHTA, 2002).

Também é possível verificar uma diminuição dos valores de WVP quando o plastificante foi adicionado à solução filmogênica. Observa-se ainda que a adição do fármaco acarretou numa elevação nos valores de WVP, porém ainda assim os filmes apresentaram valores de WVP inferiores aos das amostras controle (gelatina pura).

Menores valores de WVP após a adição do plastificante e da vitamina B2 podem estar relacionados à diminuição da disponibilidade de grupos hidroxilas que eventualmente possam ter interagido com os demais componentes da matriz ( sorbitol e vitamina B2) (NAJWA, 2020).

Resultados semelhantes foram descritos quando polióis foram utilizados em filmes com matrizes poliméricas compostas por proteínas em pequenas quantidades (abaixo de 50 g do plastificante p/ 100 g de proteína). Nesse caso os valores de WVP também se mostraram menores em comparação aos dos filmes que continham apenas proteína (RIVERO et al., 2010).

O mesmo ocorreu para os FODs elaborados com HPMC, já que o filme controle também apresentou o maior valor de WVP. Já nos filmes que continham o plastificante sorbitol também houve um decréscimo no valor de WVP. Isso se deve ao fato de que a quantidade utilizada foi pequena e, portanto, não foi suficiente para exercer influência sobre as forças intermoleculares entre as matrizes poliméricas, mas acabou ocupando espaços vazios entre as cadeias do HPMC.

Para os FODs de HPMC após a adição da riboflavina ocorreu um decréscimo no valor do WVP ainda maior quando comparados aos filmes de gelatina e vitamina. Como pode ser visto nas imagens do MEV, isso pode ter sido um efeito de uma maior interação dos materiais com a matriz do polímero, o que deixou esse material mais compactado e isso dificultou a passagem dos vapores de água por meio dos filmes.

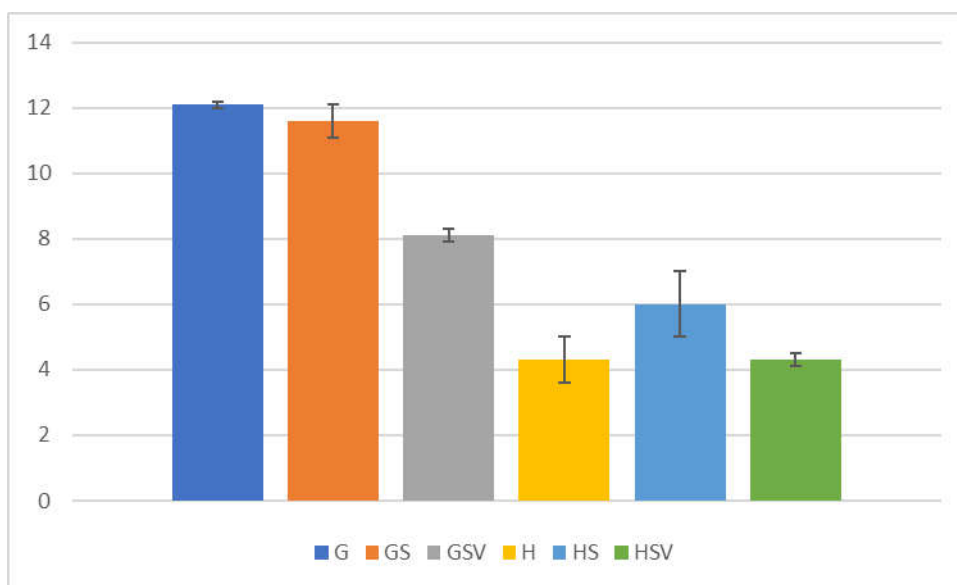
Um dos possíveis motivos pode ser devido ao aumento da densidade, o que por sua vez tem influência direta na dificuldade do vapor de água em se difundir pelo material.

## 5.4 Umidade

A umidade foi analisada com o objetivo de determinar a quantidade de água contida em cada FODs quando eles estão em temperatura ambiente. Os resultados (Fig. 16) mostraram que o FODs contendo apenas a gelatina em sua composição apresentaram uma umidade de 12,1%. Valores semelhantes também foram relatados por Fonseca et al. (2021). Já após a adição do plastificante sorbitol houve a pequena diminuição da umidade passando para 11,6%, e então para o filme contendo o sorbitol e a vitamina esse valor diminuiu ainda mais, ficando com 8,1%. A gelatina é um polímero formado por uma gama de aminoácidos hidrofílicos que podem absorver grandes quantidades de água do ambiente.

Para os filmes contendo o HPMC como matriz polimérica os valores de umidade nos filmes foram muito menores em comparação aos filmes sintetizados utilizando gelatina. Para o filme de controle, a umidade foi de apenas 4,3% e igualmente para o filme completo, e para o filme com apenas a adição do sorbitol a umidade mostrou uma pequena elevação em comparação dos os demais filmes de HPMC tendo uma umidade de 6%.

**Figura 16** - Valores de umidade para os FODs



Fonte: próprio autor

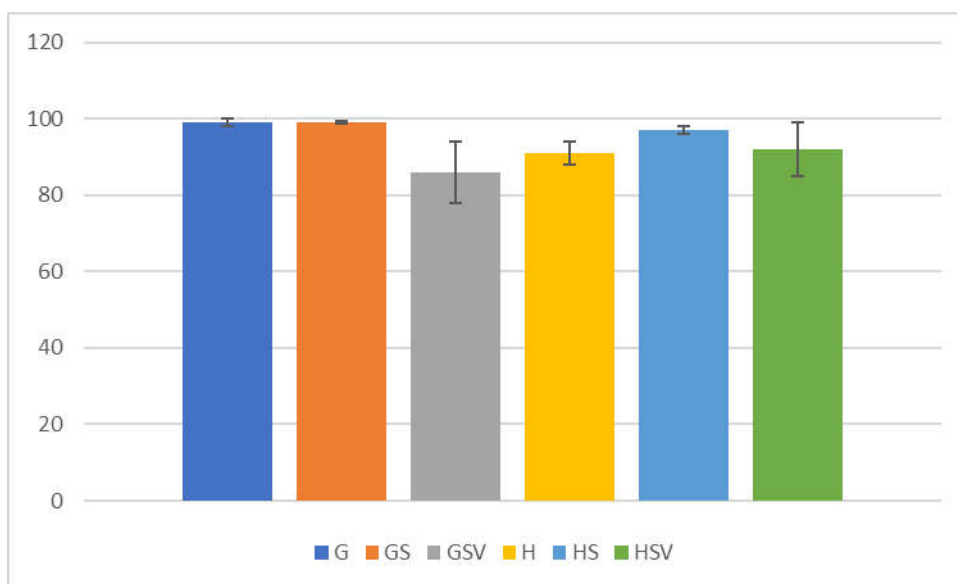
## 5.5 Solubilidade

Investigar a solubilidade em água de filmes comestíveis é uma propriedade importante, uma vez que algumas aplicações necessitam que os filmes sejam insolúveis e resistentes na presença de água, enquanto para outras é melhor uma maior porcentagem de solubilidade (GONTARD et al., 1994).

O teste de solubilidade em água ao qual os filmes foram submetidos apresentou os resultados que são demonstrados na Fig. 17. Pode ser observado que a maioria dos filmes apresentaram solubilidade superior a 90%, sendo que os filmes de gelatina e sorbitol obtiveram valores de solubilidade próximos a 100%.

Esses resultados corroboram com os resultados de umidade e permeabilidade ao vapor de água, que mostraram filmes de gelatina com maior característica hidrofílica. Ou seja, a adição desses componentes aumentou a passagem do vapor de água por meio do filme.

**Figura 17-**Valores de solubilidade para os FODs



Fonte: próprio autor

## 5.6 Propriedades mecânicas

Os valores de tensão máxima na ruptura (TMR) dos filmes são apresentados na Fig. 18.

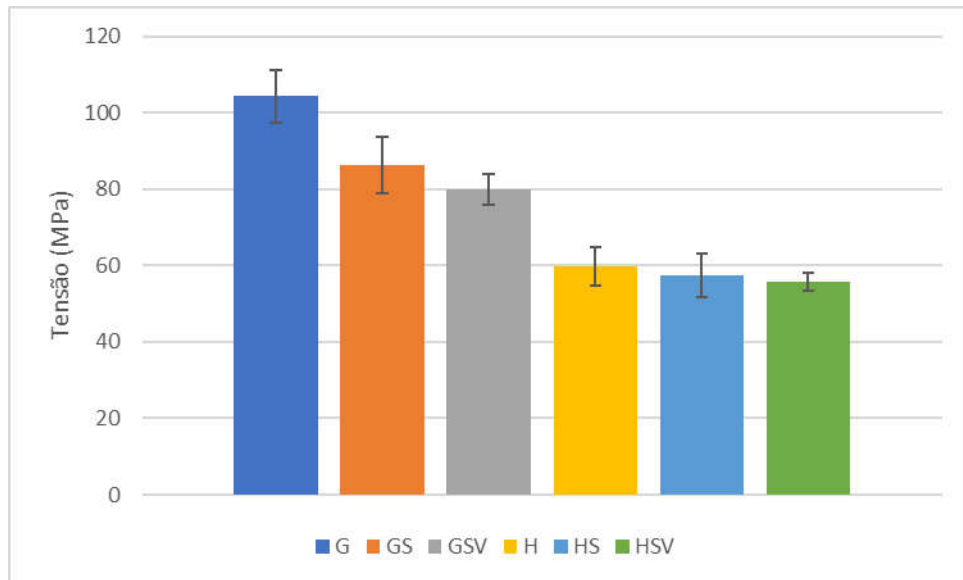
Os filmes constituídos apenas de gelatina apresentaram maiores valores de TMR quando comparados aos demais filmes. A adição de sorbitol causou um decréscimo nos valores de TMR. Esse comportamento pode estar relacionado ao fato de que a adição de plastificantes causa um afastamento das cadeias poliméricas, reduzindo resistência à tração do material em decorrência da diminuição das interações entre as cadeias do polímero (RIVERO et al., 2010).

A vitamina provocou um decréscimo ainda maior nos valores de TMR nos filmes de gelatina. Esse comportamento está relacionado também com a maior porcentagem de umidade nesses filmes, como já discutido anteriormente. É sabido que a própria água não ligada pode atuar como um plastificante, afastando ainda mais as cadeias poliméricas e, conseqüentemente, aumentando o volume livre entre as moléculas do polímero.

Já os filmes de HPMC apresentaram valores inferiores de TMR quando comparados aos filmes de gelatina, sendo 59,85 MPa o maior valor de TMR registrado para esse tipo de matriz contra 104,4 MPa para os filmes de gelatina pura. Já em relação à TMR a adição do plastificante não causou mudanças expressivas nesses valores, apresentando valores próximos aos relatados por ZHANG et. al (2019) e MOGHIMI et al. (2017).

A adição de vitamina B2 causou um decréscimo nos valores de TMR tanto para os filmes de gelatina quanto para os filmes de HPMC.

**Figura 18 - Valores de tensão na ruptura (TMR) dos FODs**

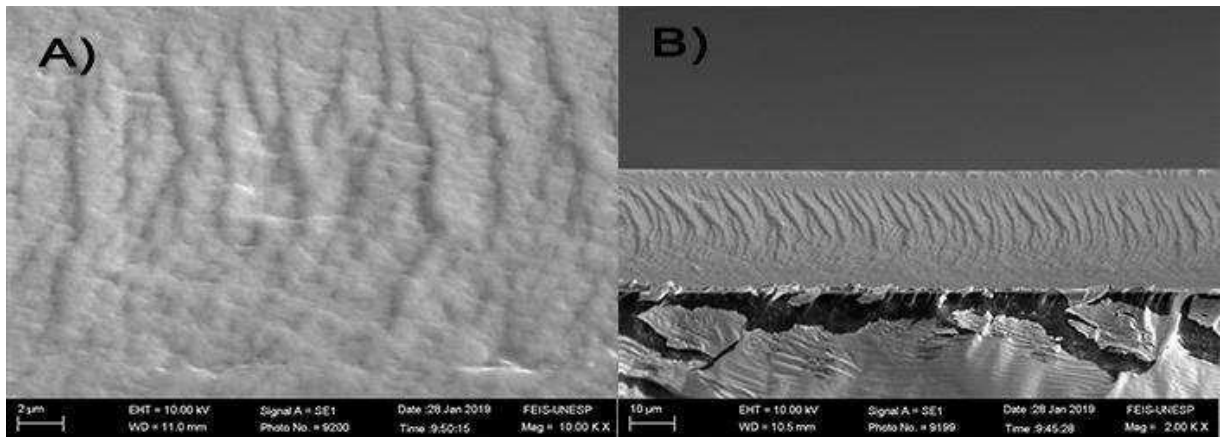


Fonte: próprio autor

### 5.7 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura foi realizada com o objetivo de analisar a morfologia dos FODs após serem fraturados com nitrogênio líquido. As morfologias de fratura dos filmes de gelatina são apresentadas na Fig. 19. Como pode ser observado, esses filmes apresentaram estrutura lisa, sem separação de fase, rugosidades ou granulados.

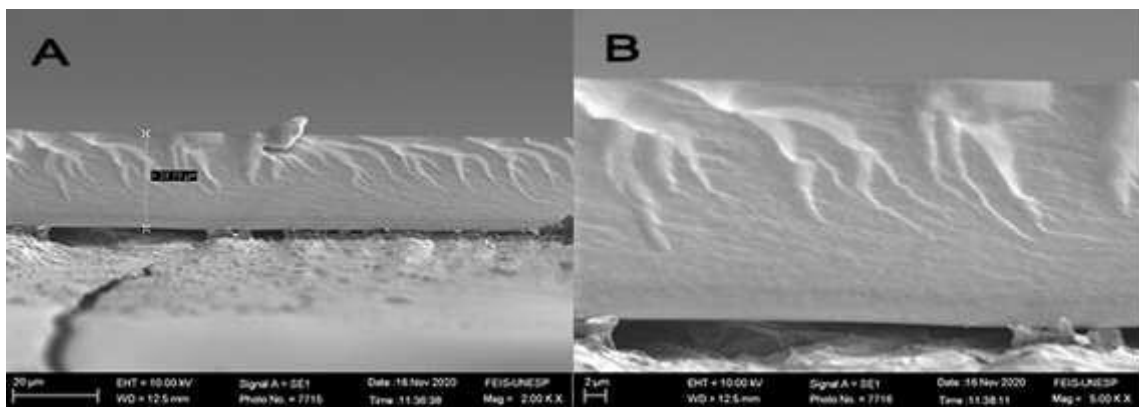
**Figura 19-** MEV da fratura do filme de gelatina



Fonte: próprio autor

Os filmes contendo a matriz polimérica de gelatina (Fig. 20), com a adição do sorbitol como plastificante, apresentam uma estrutura lisa, sem formação de aglomerados.

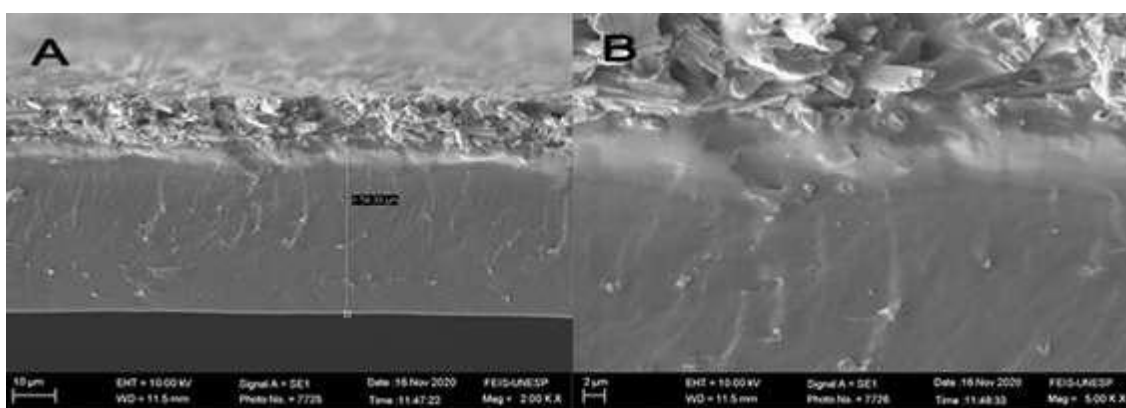
**Figura 20-** MEV da fratura do filme de gelatina e sorbitol



Fonte: próprio autor

Os filmes de gelatina que continham também o plastificante sorbitol e a vitamina (Fig. 21) apresentaram uma separação de fase, sendo possível ver vários aglomerados na parte inferior do filme. Esse fato pode ter ocorrido devido ao excesso de vitamina adicionada na solução, impossibilitando uma solubilização total da vitamina e essa pode ter separado do restante do filme.

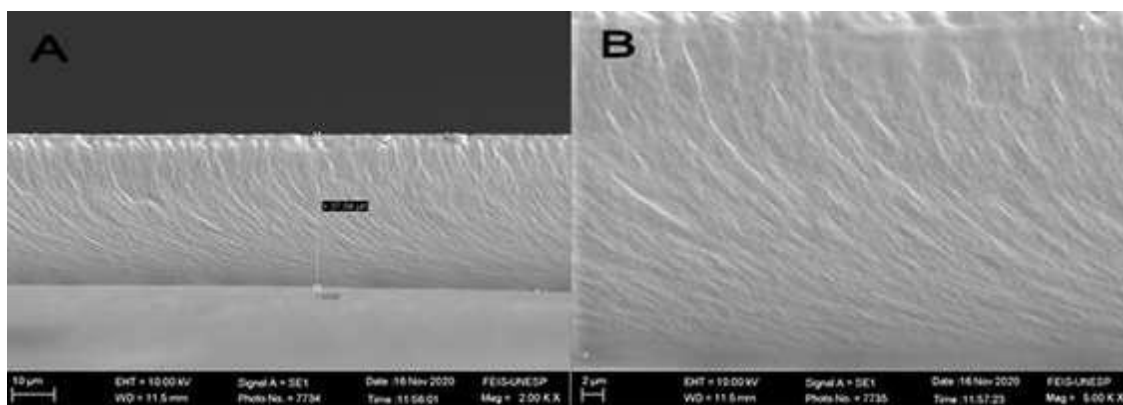
**Figura 21-** MEV da fratura da amostra do filme de gelatina, sorbitol e vitamina B2



Fonte: próprio autor

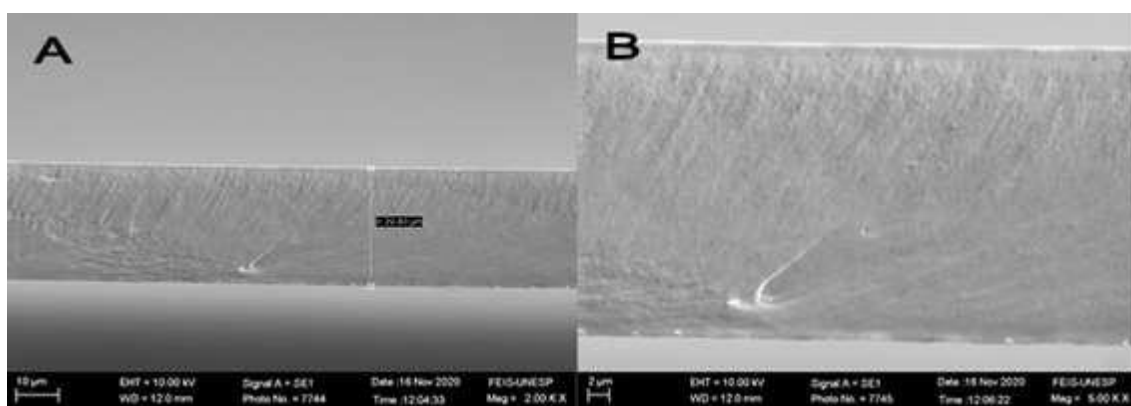
Os filmes com a matriz polimérica de HPMC tanto o puro utilizado como controle quanto o que foi adicionado o plastificante sorbitol (Fig. 22 e 23) apresentaram uma estrutura lisa, homogênea, com poucas rugosidades, sem a formação de poros ou separação de fases.

**Figura 22 -** MEV da fratura dos filmes de HPMC



Fonte: próprio autor

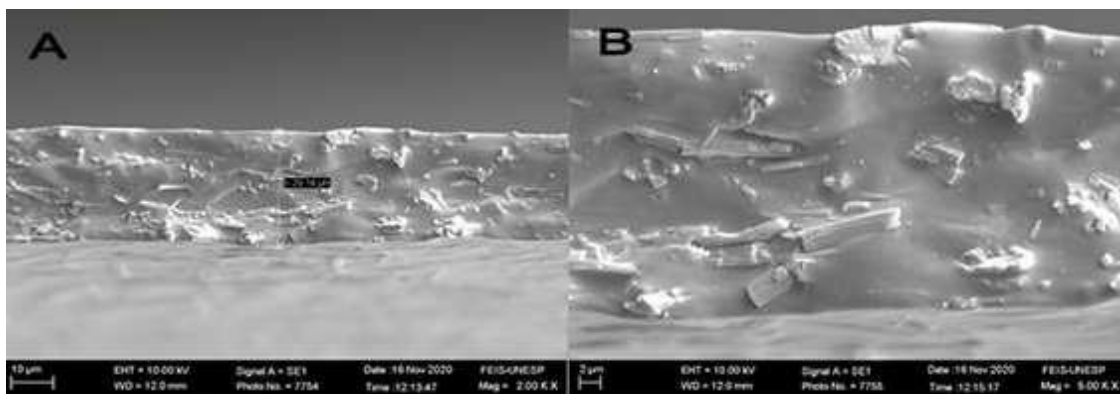
**Figura 23** - MEV da fratura dos filmes de HPMC com sorbitol



Fonte: próprio autor

No filme de HPMC que também contém o plastificante sorbitol e a vitamina (Fig. 24) é possível observar vários aglomerados por todo o filme. Esses aglomerados formados podem ser a vitamina que foi inserida no filme. A alta viscosidade dos filmes de HPMC permitiu que a vitamina, na forma desses aglomerados, ficasse espalhada por todo o filme, diferentemente dos filmes de gelatina que quase não possui viscosidade o excesso de vitamina decantou fazendo o filme apresentar uma separação de fase.

**Figura 24-** MEV da fratura dos filmes de HPMC com sorbitol e vitamina B2



Fonte: próprio autor

## 5.8 Ângulo de contato

O ângulo de contato foi realizado para se investigar o caráter hidrofílico dos FODs ou hidrofóbico.

Os valores dos ângulos determinados no tempo inicial ( $t = 0s$ ) são apresentados na Figura 25. Para o filme de gelatina pura o ângulo de contato inicial foi de  $61,18^\circ$ . A adição do plastificante aumentou a natureza hidrofílica do filme de gelatina. Entretanto, após a adição da vitamina B2 esse efeito foi atenuado, ficando os valores de ângulo de contato próximos aos dos filmes controle.

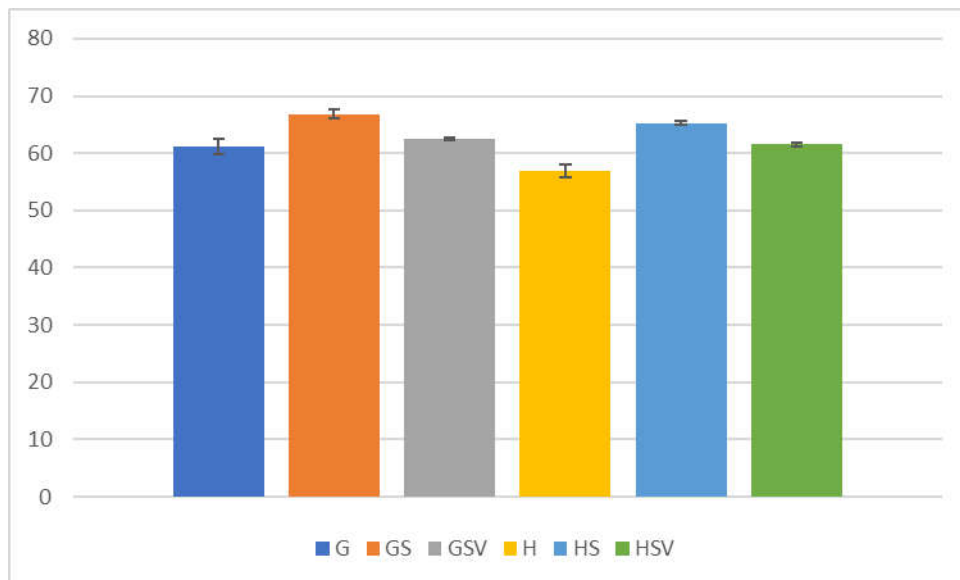
Para as matrizes constituídas de HPMC o efeito foi semelhante. A adição do sorbitol também causou aumento da hidroflicidade dos FODs e a incorporação da vitamina causou uma diminuição do ângulo de contato inicial. No entanto, nesse caso, os filmes contendo vitamina apresentaram caráter hidrofílico superior aos dos filmes controle.

Vale destacar também que quando se compara apenas os FODs controle (gelatina *versus* HPMC), os filmes de gelatina apresentam caráter mais hidrofílico. Ambas as matrizes são conhecidas por possuírem uma alta afinidade com a água (NUNES et al., 2018).

Esses resultados são promissores para a aplicação desses materiais como FODs, uma vez que os mesmos são projetados para serem absorvidos na cavidade oral. Além disso, a adição do plastificante e a incorporação da vitamina não comprometeu essa propriedade, viabilizando, portanto, a escolha desses

polímeros como veiculadores do fármaco em questão.

**Figura 25** - Valores dos ângulos de contato no tempo inicial dos FODs



Fonte: próprio autor

## 6 CONCLUSÃO

Os filmes obtidos têm características satisfatórias para serem manuseáveis e são visualmente atraentes na área de FODs. A coloração característica da vitamina que se manteve no filme dá a ele boa qualidade para aplicação na área de FODs.

O teste de WVP mostrou que os filmes possuem boas propriedades de barreira de vapor de água. Os filmes apresentam baixa umidade e grande solubilidade em água chegando próximo de 100%. Essa característica favorece o armazenamento do material por longos períodos, sem molhar, ou perder a coloração.

As propriedades mecânicas se mostraram boas o suficiente para o manuseio sem que ocorra a ruptura. O MEV mostrou que não ocorreu a total solubilização da vitamina nos FODs, para os de gelatina que possuem baixa viscosidade a vitamina decantou para a parte inferior. Já para os FODs de HPMC a sua alta viscosidade favoreceu a dispersão da vitamina por todo filme.

O teste de ângulo de contato mostrou que os filmes possuem um caráter hidrofílico apresentando ângulos menores que 90°.

Os FODs apresentaram boas propriedades, sendo possível perceber um enorme potencial de aplicações futuras como veículo para a liberação de fármacos. Essas aplicações podem ser confirmadas após análises de degradação oral e liberação de

ativos.

## 7. IMPACTO SOCIAL

Há a expectativa de que esse projeto possa servir como instrumento em tecnologias que necessitem de materiais orodispersíveis capazes de serem administrados por pacientes com dificuldade de consumo. Apesar de não ser o foco do projeto esses materiais podem também contribuir para o desenvolvimento de novas formas de administrar medicamentos.

## REFERÊNCIAS

ABRUZZO, A. *et al.* Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, p. 581-588, 4 jan. 2012.

AMBRÓSIO, R. *et al.* Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, p. 81-85, 2109.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS (ASTM). Standard test

method for water vapor transmission of materials. **ASTM E96-80**, Philadelphia, PA, 1980.

ANDREUCCETTI, C. *et al.* Effect of surfactants on the functional properties of gelatin-based edible films. **Journal of Food Engineering**, v. 103, p. 129-136, mar. 2011.

Bačovská, R *et al.* Phenyl-methyl phosphazene derivatives for preparation and modification of hydrophobic properties of polymeric nonwoven textiles, **Reactive and Functional Polymers**, Volume 100, 2016, Pages 53-63

BALTAR, L. M. **Influência da adição de polissacarídeos nas propriedades físicas do gesso alfa.** 2009. Dissertação (Mestrado em engenharia mineral) - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS, 2009.

BODINI, R.B. *et al.* Properties of gelatin-based films with added ethanol–propolis extract. **LWT - Food Science and Technology**, v. 51, p. 104-110, mar. 2013.

BORGES, A. F. *et al.* Oral films: Current status and future perspectives I — Galenical development and quality attributes. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 1-19, 28 maio 2015.

BORGES, J. G. **Desenvolvimento de filmes de desintegração oral para liberação de compostos bioativos.** 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências da Engenharia de Alimentos.) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de alimentos de São Paulo, 2013.

CANEVAROLO, J. R. S. V. Ciência dos polímeros, **Artliber Editora**, (2002)

CEREDA, M. P. Propriedades gerais do amido – Estrutura dos grânulos de amido. Cap. 6<sup>a</sup>. In: **Série Culturas de Tuberosas Amiláceas Latino Americana.** São Paulo: Fundação Cargil. 2001.v. 23, p. 147-161, 2006.

DAUD, A. S.; SAPKAL, N. P.; BONDE, M. N. Development of Zingiber officinale in oral dissolving films: effect of polymers on in vitro, in vivo parameters and clinical efficacy. **Asian Journal of Pharmaceutics**, Madhya Pradesh, v. 5, n. 3, p. 183-189, 2011.

DAVIS, G.; SONG, J. H. Biodegradable packaging based on raw materials from crops and their impact on waste management. **Industrial Crops and Products**, v. 23, p. 147-161, 2006.

DIXIT, R.P.; PUTHLI, S.P. Oral strip technology: Overview and future potential. **Journal of Controlled Release**, p. 94-107, 15 out. 2009.

ESPITIA, P.J.P.; AVENA-BUSTILLOS, R.J.; DU, W.X.; TEÓFILO, R.F.; SOARES, N.F.F.; MCHUGH, T.H.; Optimal antimicrobial formulation and physical mechanical properties of edible films based on açai and pectin for food preservation, **Food Packag. Shelf Life**. 2 (2014) 38–49.

ESTACA, J. G. *et al.* Effects of gelatin origin, bovine-hide and tuna-skin, on the properties of compound gelatin–chitosan films. **Food Hydrocolloids**, v. 25, p. 1461-1469, ago. 2011.

FIGUEROA, L. S. *et al.* Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, p. 496-508, 28 fev. 2012.

FONSECA, J. M. *et al.* Hydroxypropyl methylcellulose-TiO<sub>2</sub> and gelatin-TiO<sub>2</sub> nanocomposite films: Physicochemical and structural properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 944-956, 15 maio 2021.

GARCIA, V. A. *et al.* Gelatin/starch orally disintegrating films as a promising system for vitamin C delivery. **Food Hydrocolloids**, v. 79, p. 127-135, jun. 2018.

GARCIA, V. A. *et al.* Orally disintegrating films based on gelatin and pregelatinized starch: new carriers of active compounds from acerola. **Food Hydrocolloids**, v. 101, mar. 2020.

GONTARD, N. *et al.* Edible composite films of wheat gluten and lipids : water vapour permeability and other physical properties. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 29, p. 39-50, 1994.

HAN, X. *et al.* Preparation and evaluation of orally disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, dez. 2019.

HUILLCA, P. V. P. **Propriedades superficiais de filmes à base de gelatina**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciência da Engenharia de Alimentos). Universidade de São Paulo, p. 85, 2015.

KARBOWIAK, T.; DEBEAUFORT, F.; VOILLEY, A. Importance of Surface Tension Characterization for Food, Pharmaceutical and Packaging Products: A Review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 45, p. 391-407, 2006.

KRZYSZTOF, M *et al.* Polyurethane/Poly lactide-Blend Films Doped with Zinc Ions for the Growth and Expansion of Human Olfactory Ensheathing Cells (OECs) and Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Stem Cells (ASCs) for Regenerative Medicine Applications. **Polymers**. 2016.

LEBLANC, J.G. *et al.* Ingestion of Milk Fermented by Genetically Modified *Lactococcus lactis* Improves the Riboflavin Status of Deficient Rats. **Journal of Dairy Science**, v. 88, p. 3435-3442, 2005.

MARINHO, J. R. D. **Macromoléculas e polímeros**. Ilha Solteira: Faculdade de Engenharia - UNESP, 2001.

MCHUGH, T. H.; AVENA-BUSTILLOS, R.; KROCHTA, J. M. Hydrophilic edible films: modified procedure for water vapor permeability and explanation of thickness effects. **Journal of Food Science**, 1993. v. 58, p. 899, 1993.

MOGHIMI, R.; ALIAHMADI, A.; RAFATI, H. Antibacterial hydroxypropyl methyl cellulose edible films containing nanoemulsions of *Thymus daenensis* essential oil for food packaging. **Carbohydrate Polymers**, p. 241-248, 2017.

NAJWA, I. N. A., GUERRERO, P., DE LA CABA, K., & HANANI, Z. N. Physical and antioxidant properties of starch/gelatin films incorporated with *Garcinia atroviridis* leaves. **Food Packaging and Shelf Life**, p. 26, 100583, 2020.

NAZMI, N. N.; ISA, M. I. N.; SARBON, N. M. Preparation and characterization of chicken skin gelatin/CMC composite film as compared to bovine gelatin film. **Food Bioscience**. 2017.

NUNES, C. *et al.* Influência da nanoemulsão de óleo essencial de limão em filmes à base de gelatina. **Quím. Nova**, São Paulo, v.41, n.9, p.1006-1010, Sept. 2018.

O MUNDO das vitaminas: Vitaminas e Minerais. 31 mar. 2017. Disponível em: <https://www.vitaminas.bayer.pt/scripts/pages/pt/vitamina-B2.php>. Acesso em: 10 mar. 2021.

OKAMOTO, S. Factors affecting protein film formation. **Cereal Foods World**, v. 23, p. 256-262, 1978.

PARZANESE, M. Películas y recubrimientos comestibles, 2011. Disponível em: [www.alimentosargentinos.gob.ar](http://www.alimentosargentinos.gob.ar). Acesso em 08 de julho de 2019.

REMONDI, F *et al.* Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 30, n. 1, p. 126-136, jan. 2014.

RIVERO, S.; GARCÍA, M.A.; PINOTTI, A. Innovative Food Science and Emerging Correlations between structural, barrier, thermal and mechanical properties of plasticized gelatin films. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 11, p. 369-375, abr. 2010.

SANTACRUZ, S.; RIVADENEIRA, C.; CASTRO, M. Edible films based on starch and chitosan. Effect of starch source and concentration, plasticizer, surfactant's hydrophobic tail and mechanical treatment. **Food Hydrocolloids**, v. 49, p. 89 - 94, 2015.

SANTOS, M. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: conceitos, aferição e estratégias inovadoras de abordagem. **Rev Bras Clín Med**, 2013.

SARANTÓPOULOS, C. I. G. L. *et al.* Embalagens plásticas flexíveis: principais polímeros e avaliação de propriedades. Campinas: **CETEA/ITAL**, 2002.

SIEVENS-FIGUEROA, L. *et al.* Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 423, p. 496-508, 2012.

TAVASSOLI-KAFRANI, E.; SHEKARCHIZADEH, H.; MASOUDPOUR-BEHABADI, M. Development of edible films and coatings from alginates and carrageenans. **Carbohydrate Polymers**. v. 137, p. 360 - 374, 2016.

THABET, Y; BREITKREUTZ, J. Orodispersible films: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing. **International Journal of Pharmaceutics**, Volume 535, p. 285-292, 2018.