

RESSALVA

Atendendo solicitação do autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/03/2026.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Lorena Fonseca Piovesan

**Filmes orodispersíveis baseados em ácido hialurônico e morina para aplicação
na odontologia**

Araraquara

2024



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Lorena Fonseca Piovesan

Filmes orodispersíveis baseados em ácido hialurônico e morina para aplicação na odontologia

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Dentística Restauradora

Orientador: Hernane da Silva Barud
Coorientadora: Fernanda Lourenção Brighenti
Coorientador: Gustavo Claro Monteiro

Araraquara

2024

Piovesan, Lorena Fonseca

Filmes orodispersíveis baseados em ácido hialurônico e morina para aplicação na odontologia/ Lorena Fonseca Piovesan.-- Araraquara: 2024 71 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araraquara.

Orientador: Hernane da Silva Barud

Coorientadora: Fernanda Lourenção Brighenti

Coorientador: Gustavo Claro Monteiro

1. Produtos com ação antimicrobiana 2. Ácido hialurônico 3. Cárie dentária. I. Título

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Lorena Fonseca Piovesan

Filmes orodispersíveis baseados em ácido hialurônico e morina para aplicação na odontologia

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas na Área de Concentração em Dentística Restauradora

Presidente e orientador: Hernane da Silva Barud

2º Examinador: Ricardo Bortoletto-Santos

3º Examinador: Renan Lira de Farias

Araraquara, 04 de março de 2024.

DADOS CURRICULARES

Lorena Fonseca Piovesan

NASCIMENTO: 20/08/1999 – São Carlos – SP

FILIAÇÃO: Laercio Clovis Piovesan Filho e Kelli Cristina da Fonseca Piovesan

Formação Acadêmica

2022/2024 Mestrado em Ciências Odontológicas na Área de Concentração em Dentística Restauradora – Faculdade de Odontologia de Araraquara Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

2018/2022 Graduação em Odontologia - Universidade de Araraquara (Uniara).

AGRADECIMENTOS

À minha família pela compreensão e carinho durante toda minha trajetória.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hernane da Silva Barud, pela sua orientação, disponibilidade e por todo o aprendizado que me proporcionou.

Aos meus coorientadores Prof. Dra. Fernanda Lourenção Brighenti e Prof. Dr. Gustavo Claro Monteiro, pela coorientação e disponibilidade para discussões sobre a pesquisa desenvolvida.

Aos grupos de pesquisa BioPolMat e Laboratório de Pesquisa em Bioquímica e Microbiologia (LPBM), pelo auxílio, atenção, apoio e amizade em que desenvolvemos ao longo desses anos.

À empresa de pesquisa e desenvolvimento Biosmart, pela doação de ácido hialurônico, utilizado nessa pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (CNPq) (Processo 131430/2022-0) e foi parcialmente apoiado pelas agências brasileiras MCTIC/CNPq (Edital 406973/2022-9) através do INCT/Polissacarídeos (Instituto Nacional de Tecnologia-Ciência dos Polissacarídeos).

Piovesan LP. Filmes orodispersíveis baseados em ácido hialurônico e morina para aplicação na odontologia [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

A biodisponibilidade limitada de formas farmacêuticas orais é um dos principais desafios no desenvolvimento de novos carreadores para a liberação de fármacos, especialmente aqueles destinados ao tratamento de doenças periodontais, cárie e pulpites. Os filmes orodispersíveis (FODs) são promissores para tal finalidade, por apresentarem rápida absorção e por serem facilmente administrados, servindo especialmente para pacientes pediátricos, geriátricos e que possuem limitações no processo de deglutição. O ácido hialurônico (HA) é um biopolímero investigado para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, por apresentar elevada hidrofiliabilidade, excelentes propriedades viscoelásticas, biocompatibilidade e atoxicidade. A presente pesquisa teve como objetivo avaliar as propriedades físico-químicas, o perfil de liberação *in vitro* e a atividade antimicrobiana e anti-biofilme de FODs à base de HA combinados com flavonóide morina, um composto natural que apresenta altas propriedades anti-biofilme. Os filmes desenvolvidos possuíram uma espessura fina (12-27 μm), flexíveis e homogêneos, atingiram alta resistência mecânica e uma liberação de morina da matriz HA foi evidenciada. Ensaios biológicos forneceram resultados de atoxicidade, bem como a atividade significativa antibiofilme contra *S. mutans*. O conjunto de dados evidenciam que os FODs baseados em HA e morina desenvolvidos nesse trabalho representam uma potencial plataforma para entrega de fármacos orais.

Palavras – chave: Produtos com ação antimicrobiana. Ácido hialurônico. Cárie dentária.

Piovesan LP. Orodispersible films based on hyaluronic acid and morin for application in dentistry [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

The limited bioavailability of oral pharmaceutical forms is one of the main challenges in the development of new carriers for the release of drugs, especially those intended for the treatment of periodontal diseases, caries and pulpitis. The orodispersible films (FODs) are promising for this purpose, because they present rapid absorption and are easily administered, serving especially for pediatric patients, Geriátricos and who have limitations in the swallowing process. Hyaluronic acid (HA) is a biopolymer investigated for the development of new drug delivery systems, due to its high hydrophilicity, excellent viscoelastic properties, biocompatibility and atoxicity. This research aimed to evaluate the physicochemical properties, the in vitro release profile and antimicrobial and anti-biofilm activity of FODs based on HA combined with flavonoid morin, a natural compound that has high anti-biofilm properties. The developed films had a thin thickness (12-27 μm), flexible and homogeneous, reached high mechanical strength and a release of Morina from the HA matrix was evidenced. Biological assays provided atoxicity results as well as significant antibiofilm activity against *S. mutans*. The dataset shows that FODs based on HA and morin developed in this work represent a potential platform for delivery of oral drugs.

Keywords: Products with antimicrobial action. Hyaluronic acid. Dental caries.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 PROPOSIÇÃO	16
2.1 Objetivos Específicos	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 Cárie Dentária	17
3.2 Flavonóides	18
3.3 Morina.....	21
3.4 Biopolímeros	23
3.5 Ácido Hialurônico.....	25
3.6 Filmes Orodispersíveis para a Entrega de Fármacos	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 Desenvolvimento de Filmes Orodispersíveis	29
4.2 Espessura	30
4.3 Espectroscopia Vibracional da Região do Infravermelho com Transformada em Fourier (FTIR).....	30
4.4 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-vis).....	30
4.5 Análise Termogravimétrica (TGA) e Termogravimetria Derivada (DTG).....	31
4.6 Determinação da Viabilidade Celular	31
4.7 Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Antibiofilme	32
4.8 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	34
4.9 Ensaios Mecânicos	34
4.10 Determinação do Perfil de Liberação <i>In Vitro</i> da Morina	34
4.10.1 Curva de calibração	35
4.10.2 Estudo de dissolução <i>in vitro</i>	35
4.10.3 Análise dos mecanismos de liberação <i>in vitro</i> da morina.....	35
4.11 Planejamento Estatístico e Análise dos Dados	36
5 RESULTADOS	37
5.1 Espessura	37
5.2 Espectroscopia Vibracional da Região do Infravermelho com Transformada em Fourier (FTIR).....	37
5.3 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-vis).....	39
5.4 Análise Termogravimétrica (TGA) e Termogravimetria Derivada (DTG).....	40
5.5 Determinação da Viabilidade Celular	42
5.6 Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Antibiofilme	43
5.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	45
5.8 Ensaios Mecânicos	47
5.9 Determinação do Perfil de Liberação <i>in vitro</i> da Morina	49
5.10 Análise dos Mecanismos de Liberação <i>in vitro</i> da Morina.....	51

6 DISCUSSÃO	52
7 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

A cárie dentária consiste em uma doença crônica, multifatorial, biofilme dependente e influenciada pela dieta ¹. Esta doença está entre as mais prevalentes da humanidade, apresentando um extenso impacto negativo na qualidade de vida das pessoas².

A presença de biofilme nas superfícies dentárias é um dos principais determinantes causais locais para o desenvolvimento da cárie dentária, e sua remoção mecânica por escovação com dentifrício, associada à redução de açúcar na dieta, é um método de controle e prevenção da doença³. No entanto, a eficácia desse método depende da capacidade motora do indivíduo e, em alguns casos, necessita de abordagens complementares⁴. Por esse motivo, o controle químico do biofilme dental tem sido indicado em situações específicas.

Recentemente, tem havido um aumento significativo no interesse mundial em utilizar biopolímeros. Esse interesse crescente, que também é impulsionado pelos avanços notáveis na área da biotecnologia, decorre da necessidade da substituição de fontes de energias não renováveis, tais como materiais advindos de recursos fósseis, por materiais poliméricos originados de recursos sustentáveis⁵.

Os biopolímeros têm sido extensivamente estudados para a produção de filmes com várias aplicações, incluindo revestimentos comestíveis⁶, cobertura de sementes⁷ e também na indústria farmacêutica. Inicialmente, seu uso na farmácia foi para revestir comprimidos⁸, visando proteger o fármaco de condições ambientais adversas, como luz e umidade, além de melhorar características sensoriais, como aparência e sabor. Esses materiais também têm o potencial de modular a liberação do fármaco, otimizando seu efeito terapêutico.

A entrega de medicamentos por via oral é amplamente favorecida devido à sua conveniência e caráter não invasivo. No entanto, certos pacientes, como crianças, idosos ou aqueles com condições gastrointestinais como disfagia e refluxo esofágico, podem enfrentar dificuldades de deglutição⁹. Como resultado, a indústria farmacêutica está em busca de novas formulações, como filmes orodispersíveis (FODs) e filmes mucoadesivos, que facilitem o tratamento oral desses pacientes, desenvolvendo formas farmacêuticas que se desintegram rapidamente na boca¹⁰.

O ingrediente farmacologicamente ativo (IFA), incorporado em um filme orodispersível, tem sua liberação e absorção distintamente dividida em duas etapas. A primeira fase consiste da difusão da preparação farmacêutica em saliva. Enquanto, a segunda fase constitui-se pela liberação e por conseguinte absorção do IFA. Esta última etapa pode se manifestar na mucosa oral, incluindo áreas como gengiva, região sublingual, bucal e palato ou no decorrer do trato gastrointestinal, após a saliva ser deglutida^{11,12}.

Além disso, nota-se um aumento substancial na biodisponibilidade Ingrediente Farmacêutico Ativo, independente da via utilizada na absorção dos filmes orais em comparação com as formas tradicionais de administração oral, como comprimidos e cápsulas sólidas convencionais. Isso se deve ao fato de que a liberação ocorre na cavidade bucal, e a dissolução do IFA tem início de maneira antecipada^{13,12}.

Em termos gerais, os filmes desenvolvidos para desintegração oral são predominantemente compostos por polímeros hidrodispersíveis, os quais desempenham um papel significativo na determinação das propriedades físico-químicas desses filmes. É crucial que esses filmes apresentem boa resistência mecânica, capacidade de desintegração rápida na cavidade oral e um sabor agradável que garanta uma experiência palatável¹².

Recentemente, o setor farmacêutico tem mostrado interesse crescente no desenvolvimento de filmes orodispersíveis (FODs). Inicialmente, esses filmes foram estudados para combater o mau hálito bucal, e desde então têm evoluído com a incorporação de diversos tipos de medicamentos para uma ampla gama de aplicações. Adicionalmente, os filmes de desintegração oral apresentam algumas vantagens, que incluem um maior período de permanência da substância ativa na cavidade oral, quando comparados a outros sistemas de liberação, tais como os géis orais, que são passíveis de carreamento ao entrarem em contato com a saliva¹⁵.

Na literatura inúmeros estudos abordam a temática de filmes de desintegração oral, demonstrando as diversas formas de aplicabilidade e efeito do composto ativo, observados no Quadro 1

Quadro 1- Exemplos de aplicações de diferentes tipos de filmes e princípio ativo incorporado

Princípio ativo	Tipo de filmes	Aplicação do filme	Autor
Gluconato de clorexidina	Filmes mucoadesivos	Antimicrobiano	Senel et al. ¹⁶ (2000)
Cloridrato de lidocaína	Filmes mucoadesivos	Alívio da dor	Abu-Huwaij et al. ¹⁷ (2007)
Dexametasona	Filme de desintegração rápida	Inflamação	Shimoda et al. ¹⁸ (2009)
Proclorperazina	Filme de desintegração rápida	Náusea	Nishimura et al. ¹⁹ (2009)
Losartan	Filmes mucoadesivos	Tratamento de hipertensão	Koland et al. ²⁰ (2010)
Cloridrato de propanolol	Filmes mucoadesivos	Problemas cardíacos	Abruzzo et al. ²¹ (2012)
Benzoato de rizatriptana	Filmes mucoadesivos	Enxaqueca	Avanchat et al. ²² (2013)

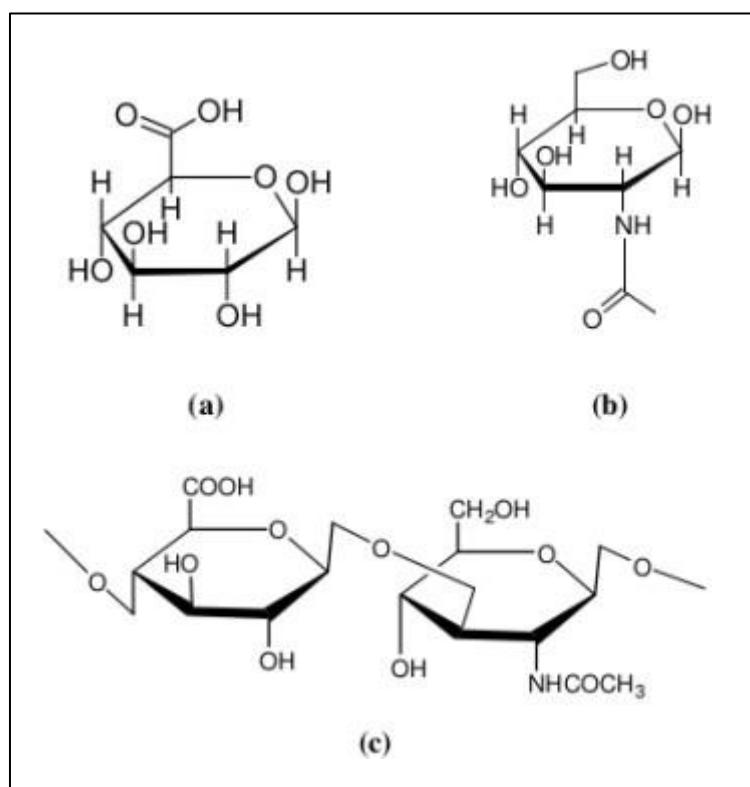
Fonte: Elaboração própria.

Os FODs são comumente feitos com polímeros hidrofílicos, que se dissolvem na boca ao entrar em contato com a saliva, devido à sua solubilidade em água. A seleção do polímero desempenha um papel fundamental, pois influencia várias características dos FODs, que incluem período de desintegração, dissolução do medicamento, elasticidade e resistência mecânica. Portanto, escolher o polímero certo é uma etapa crítica em um projeto de pesquisa, podendo ser variável de acordo com as características do produto de escolha¹⁴. Os polímeros destinados a fabricação dos filmes orodispersíveis devem possuir certas características como serem atóxicos, não irritantes, terem sabor imperceptível e não prolongarem o tempo de desintegração dos filmes⁷.

O uso de biopolímeros naturais para o preparo dos FODs, conforme mencionado anteriormente, possuem como principais vantagens: i) biocompatibilidade; ii) biodegradabilidade; iii) propriedades mecânicas adequadas; iv) facilidade de obtenção e v) baixo custo²³.

Nesse contexto, o ácido hialurônico, do inglês *hyaluronic acid* (HA), é considerado um biopolímero atraente que pode ser aplicado no desenvolvimento dos FODs. O HA é um polissacarídeo linear composto por unidades de dissacarídeos de ácido D-glucurônico e N-acetil glucosamina (Figura 1). O HA tem uma ampla aplicabilidade, principalmente na indústria farmacêutica, alimentícia e cosmética em função à sua biocompatibilidade e atoxicidade.

Figura 1 - (a) Estrutura do Ácido D- glicurônico, (b) Estrutura da N-acetil-D- glicosamina e repetidas unidades dissacarídicas formando o polímero linear (c) Ácido Hialurônico



Fonte: Souza²⁴ (2023).

Sabe-se que as propriedades físicas, bem como as biofunções do HA são dependentes de seu tamanho molecular²⁵. O comportamento de desintegração e ligação intermolecular dos filmes poliméricos estão relacionados com a massa molar dos polímeros formadores de filme²⁶. O filme contendo polímeros menores se dissolve mais rapidamente do que aquele contendo polímeros maiores²⁷. O HA, especialmente de baixa massa molar, foi adequado para o uso em FODs, pois a baixa massa molar diminuiu o tempo de desintegração do filme²⁸. Junto a isso, o HA de cadeia longa pode

ser usado como um agente de liberação controlada, por apresentar propriedades viscoelásticas e a hidrofiliidade adequada que contribuem para tal aplicação. Por outro lado, o HA de cadeia curta tem maior solubilidade em água, porém possui menor capacidade de absorção de líquidos quando comparado ao HA de alta massa molar. Adicionalmente, o filme de HA é mais fácil de aplicar em feridas orais e é clinicamente conveniente devido às suas propriedades orodispersíveis e adesivas.

Ademais, não são necessários métodos especiais de aplicação ou procedimentos adicionais, devido às suas vantagens características adesivas e de longa duração²⁹. Existem muitos produtos derivados de HA para curativos devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, caráter hidrofílico e menos efeitos colaterais^{30,31}. Os efeitos do HA estão relacionados à angiogênese, inflamação e regeneração tecidual³², além de que, sua aplicação melhora a cicatrização de feridas em alvéolos após extração dentária³³ e cicatrização óssea após enxertos³⁴.

A utilização de substâncias provenientes de fontes naturais com propriedades medicinais é uma prática ancestral. Inúmeras plantas, especiarias e outras fontes naturais contêm uma variedade de compostos com diversas funcionalidades, atividade antioxidantes³⁵, estímulo ao sistema imunológico³⁶, regulação do metabolismo hormonal³⁷, bem como atividade antimicrobiana³⁸ e antiviral³⁹.

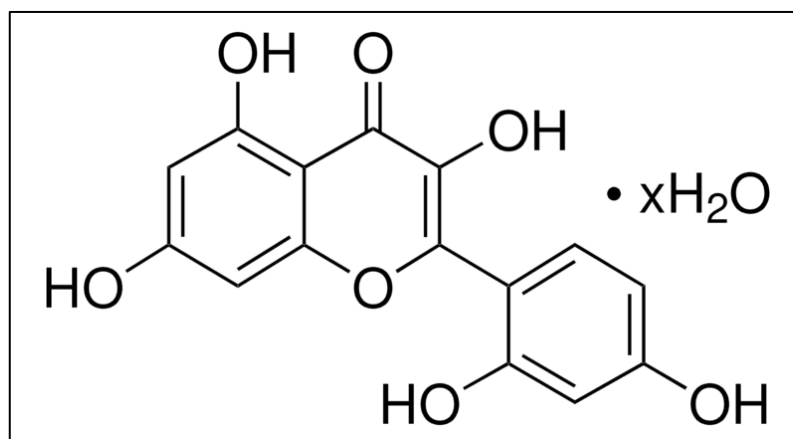
Um aspecto que tem gerado preocupação na comunidade científica é o surgimento de micro-organismos resistentes a compostos químicos, em razão à utilização excessiva desses fármacos ao longo de muitos anos⁴⁰. Nesse contexto, a utilização de substâncias naturais oferece como benefício a ampla gama de compostos ativos em sua composição, o que amplia a eficácia e promove a redução dos riscos de resistência por parte dos micro-organismos a esses produtos⁴¹.

Substâncias bioativas, como própolis, curcumina e chá preto, tem mostrado resultados promissores no controle de micro-organismos na cavidade oral⁴² alguns estudos descrevem efeitos terapêuticos da morina como proteção do sistema cardiovascular, redução da glicemia⁴³, atividade anti-inflamatória^{44,45}, ação protetora na doença de Parkinson⁴⁶, ações como indução de apoptose celular em células tumorais⁴⁷ e atividade antimicrobiana e de redução da formação de biofilme por diversos micro-organismos⁴⁸⁻⁵².

Diversos polissacarídeos advindos de plantas tem ganhado atenção da comunidade científica para utilização em FODs, por conta de seu amplo espectro de atividades biológicas, demonstradas a partir de ensaios *in vitro* e *in vivo*^{53,54}.

A morina (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) (Figura 2) é um flavonoide de pigmento amarelo, originalmente identificado em plantas da família *Moraceae*, tais como, pau-d'arco (*Maclura pomifera*), amora (*Chlorophora tinctoria*), amêndoa (*Prunus dulcis*), e membros da família *Myrtaceae*, como a goiabeira (*Psidium guajava*)⁵⁵. Este composto está presente em diversas plantas, frutas e no vinho, desempenhando o papel de um antioxidante eficaz que protege as células contra danos pelos radicais livres de oxigênio. Além disso, exerce atividade inibitória contra a xantina oxidase, uma enzima que produz radicais livres, demonstrando uma variedade de efeitos biológicos e bioquímicos, que incluem propriedades anti-inflamatórias e inibição da síntese de ácido graxo^{46,56,57}. Em experimentos conduzidos por Hussain et al.⁵⁷ (2014) para avaliar a bioatividade da morina em espécies de *Fusarium oxysporum* e *Chaetomium globosum*, foram observados diversos componentes extraídos desse flavonoide, os quais, em diferentes concentrações, inibiram o crescimento desses micro-organismos.

Figura 2 - Estrutura química da morina



Fonte: Sigma-Aldrich⁵⁸.

Nesse contexto, filmes orodispersíveis (FODs) à base de HA contendo morina surgem como uma estratégia promissora para o controle do biofilme dental. Isso se deve ao papel da morina no controle de fatores cruciais de virulência associados a cárie, tais como acidogenicidade, redução da viabilidade microbiana, modulação da

concentração de polissacarídeos insolúveis e influência na formação do próprio biofilme⁵⁹.

7 CONCLUSÃO

A inclusão da morina em filmes orodispersíveis baseados em ácido hialurônico pode representar uma opção terapêutica promissora, assim como o desenvolvimento de filmes orodispersíveis como um novo sistema de liberação de fármacos. Diante dos resultados promissores desta pesquisa, é evidente que essas formulações representam não apenas uma alternativa viável, mas também uma abordagem inovadora no campo da terapêutica odontológica.

Diante dos dados encontrados neste estudo, pode-se concluir que:

Filmes orodispersíveis de HA e morina foram obtidos pelo método *casting*, que apresenta simplicidade de execução e custo reduzido;

Os filmes de HA incorporados com morina não se demonstraram citotóxicos para as células L929 e NOK-1, com a manutenção da viabilidade celular acima de 70%;

A viabilidade e a biomassa de *S. mutans* apresentaram diferença estatisticamente significativas menores na presença de morina em comparação à formulação sem morina e ao grupo controle;

As análises de MEV evidenciaram filmes com superfície irregular;

Os testes mecânicos não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas no Módulo de Young e apresentaram dados similares à modelos comerciais;

Os dois modelos de liberação evidenciados nesta pesquisa também foram classificados como o de maior desempenho para os dados obtidos na literatura;

Os FODs obtidos demonstraram a capacidade de liberação da morina e a redução dos fatores de virulência associados aos biofilmes cariogênicos.

REFERÊNCIAS*

1. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*. 2017, 3: 17030.
2. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2017; 44 Suppl 18: S5-S11.
3. Marsh PD. Contemporary perspective on plaque control. *Br Dent J*. 2012; 212(12): 601-6.
4. Valkenburg C, Slot DE, Bakker EW, Van der Weijden FA. Does dentifrice use help to remove plaque? a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2016; 43(12): 1050-8.
5. Galiano F, Briceño K, Marino T, Molino A, Christensen KV, Figoli A. Advances in biopolymer-based membrane preparation and applications. *J Memb Sci*. 2018; 564: 562-86.
6. Jaafar AM, Hasnu N, Zainal Z, Masarudin MJ, Md Ajat MM, Aung MM et al. Preparation, characterisation and antibacterial activity of carvacrol encapsulated in gellan gum hydrogel. *Polymers (Basel)*. 2021; 13(23): 4153.
7. Vercelheze AES, Marim BM, Oliveira ALM, Mali S. Development of biodegradable coatings for maize seeds and their application for *Azospirillum brasilense* immobilization. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019; 103(5): 2193-2203.
8. Villanova JCO, Orefice RL, Cunha AS. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros*. 2010; 20(1): 51-64.
9. Khan J, Yadav S, Alam MA. Recent developments in nanomaterial drug delivery and upgrading treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2023; 29: 2640-54.
10. Krause J, Brokmann F, Rosenbaum C, Weitschies W. The challenges of drug delivery to the esophagus and how to overcome them. *Expert Opin Drug Deliv*. 2022; 19(2): 119-31.
11. Preis M, Knop K, Breitzkreutz J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *Int J Pharm*. 2014; 461(1-2): 22-9.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Silva LL. Desenvolvimento e caracterização de filmes de desintegração oral contendo dinitrato de isossorbida [Dissertação mestrado em Ciências Farmacêuticas]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2021.
13. Siddiqui MDN, Garg G, Sharma PK. A short review on a novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents. *Adv Biol Res.* 2011; 5(6): 291-303.
14. Borges AF, Silva C, Coelho JF, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: Galenical development and quality attributes. *J Control Release.* 2015; 206: 1–19.
15. Li C, Bhatt PP, Johnston TP. Evaluation of a mucoadhesive buccal patch for delivery of peptides: in vitro screening of bioadhesion. *Drug Dev Ind Pharm.* 1998; 24(10): 919-26.
16. Senel S, Ikinç G, Kaş S, Yousefi-Rad A, Sargon MF, Hincal AA. Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *Int J Pharm.* 2000; 193(2): 197-203.
17. Abu-Huwaij R, Assaf S, Salem M, Sallam A. Mucoadhesive dosage form of lidocaine hydrochloride: I. Mucoadhesive and physicochemical characterization. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33(8): 855-64.
18. Shimoda H, Taniguchi K, Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Hirano K, Yamamoto M, Kinoshada Y, Itoh Y. Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 73(3): 361-5.
19. Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T, Itoh Y. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *Int J Pharm.* 2009; 368(1-2): 98-102.
20. Koland M, Charyulu RN, Vijayanarayana K, Prabhu P. In vitro and in vivo evaluation of chitosan buccal films of ondansetron hydrochloride. *Int J Pharm Investig.* 2011; 1(3): 164-71.
21. Abruzzo A, Bigucci F, Cerchiara T, Cruciani F, Vitali B, Luppi B. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydr Polym.* 2012; 87(1): 581-8.
22. Avachat AM, Gujar KN, Wagh KV. Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesive buccal films of rizatriptan benzoate. *Carbohydr Polym.* 2013; 91(2): 537-42.
23. Lim HP, Tey BY, Chan ES. Particle designs for the stabilization and controlled-delivery of protein drugs by biopolymers: A casa study on insulin. *J Control Release.* 2014; 186: 11-21.

24. Souza ML. Ácido hialurônico: uma revisão bibliográfica. [Trabalho de conclusão de curso em Química Industrial]. Uberlândia. Universidade Federal de Uberlândia; 2023.
25. Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol.* 2002; 21: 25-9.
26. Kharlampieva E, Kozlovskaya V, Sukhishvili S. Layer-by- layer hydrogen bonded polymer films: From fundamentals to applications. *Advanced Materials.* 2009; 21(30): 3056-65.
27. Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. *Int. J. Chemtech Res.* 2010; 2: 576-83.
28. Kim S, Cho D, Kweon D, Jang E, Hong J, Lim S. Improvement of mechanical properties of orodispersible hyaluronic acid film by carboxymethyl cellulose addition. *Food Sci Biotechnol.* 2020; 29: 1233-9.
29. Lee J, Lee K, Nam O, Chae Y, Lee M, Kweon D, et al. Orodispersible hyaluronic acid film delivery for oral wound healing in rats. *J Dent Sci.* 2022; 17(4): 1595-1603.
30. Himeda Y, Yanagi S, Kakema T, Fujita F, Umeda T, Miyoshi T. Adhesion preventive effect of a novel hyaluronic acid gel film in rats. *J Int Med Res.* 2003; 31: 509-16.
31. Serrano-Sevilla I, Artiga A, Mitchell SG, De Matteis L, de Fuente JM. Natural polysaccharides for siRNA delivery: nanocarriers based on chitosan, hyaluronic acid and their derivatives. *Molecules.* 2019; 24:2570.
32. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds.* 2016; 28: 78-88.
33. Alcântara CEP, Castro MAA, Noronha MS, Martins-Junior PA, Mendes RM, Caliari MV, et al. Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: a randomized triple-blind clinical trial. *Braz Oral Res.* 2018; 32:e84.
34. Arpag OF, Damlar I, Altan A, Tatli U, Gunay A. To what extent does hyaluronic acid affect healing of xenografts, a histo morphometric study in a rabbit model. *J Appl Oral Sci.* 2018; 26; e20170004.
35. Mussatto SI, Ballesteros LF, Martins S, Teixeira JÁ. Extraction of antioxidant phenolic compounds from spent coffee grounds. *Sep Purif Technol.* 2011; 83: 173-9.
36. Keevil JG, Osman HE, Reed JD, Folts JD. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J Nutr.* 2000; 130(1): 53-6.
37. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(10): 3479-84.

38. Escuredo O, Silva LR, Valentão P, Seijo MC, Andrade PB. Assessing *Rubus* honey value: Pollen and phenolic compounds content and antibacterial capacity. *Food Chemistry*. 2012; 130(3): 671-78.
39. Suárez B, Álvarez AL, García YD, Barrio G, Lobo AP, Francisco Parra F. Phenolic profiles, antioxidant activity and in vitro antiviral properties of apple pomace. *Food Chem*. 2010; 120(1): 339-42.
40. Raskin I, Ribnicky DM, Komarnytsky S, Ilic N, Poulev A, Borisjuk N, Brinker A, et al. Plants and human health in the twenty-first century. *Trends Biotechnol*. 2002; 20(12): 522-31.
41. Oliveira AB, Ferrisse TM, Annunzio SR, Franca MGA, Silva MGV, Cavaleiro AJ, et al. In vitro evaluation of photodynamic activity of plant extracts from senna species against microorganisms of medical and dental interest. *Pharm*. 2023; 15(1): 181.
42. Li B, Li X, Lin H, Zhou Y. Curcumin as a promising antibacterial agent: effects on metabolism and biofilm formation in *S. mutans*. *Biomed. Res. Int*. 2018; 4508709.
43. Stegemann S, Ecker F, Maio M, Kraahs P, Wohlfart R, Breitzkreutz J, et al. Geriatric drug therapy: neglecting the inevitable majority. *Ageing Res. Rev*. 2010; 9: 384–98.
44. Venu Gopal J. Morin hydrate: botanical origin, pharmacological activity and its applications: A mini-review, *Pharmacogn J*. 2013; 5: 123-6.
45. Waddad AY, Abbad S, Yu F, Munyendo WLL, Wang J, Lv H, et al. Formulation, characterization and pharmacokinetics of Morin hydrate niosomes prepared from various non-ionic surfactants. *Int J Pharm*. 2013; 456(2): 446-58.
46. Zhang ZT, Cao XB, Xiong N, Wang HC, Huang JS, Sun SG, Wang T. Morin exerts neuroprotective actions in Parkinson disease models in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Sin*. 2010; 31(8): 900-6.
47. Sivaramakrishnan V, Devaraj SN. Morin fosters apoptosis in experimental hepatocellular carcinogenesis model. *Chem Biol Interact*. 2010; 183(2): 284-92.
48. Green AE, Rowlands RS, Cooper RA, Maddocks SE. The effect of the flavonol morin on adhesion and aggregation of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Microbiol Lett*. 2012; 333(1): 54-8.
49. Huang P, Hu P, Zhou SY, Li Q, Chen WM. Morin inhibits sortase A and subsequent biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Curr Microbiol*. 2014; 68(1): 47-52.
50. Grimsrud KN, Sherwin CMT, Constance JE, Tak C, Zuppa AF, Spigarelli MG, Mihalopoulos NL. Special population considerations and regulatory affairs for clinical research. *Clin Res Regul Aff*. 2015; 32: 47–56.

51. Sivaranjani M, Gowrishankar S, Kamaladevi A, Pandian SK, Balamurugan K, Ravi AV. Morin inhibits biofilm production and reduces the virulence of *Listeria monocytogenes* - an in vitro and in vivo approach, *Int J Food Microbiol.* 2016; 237: 73-82.
52. Chemmugil P, Lakshmi PTV, Annamalai A. Exploring Morin as an anti- quorum sensing agent (anti-QSA) against resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Microb Pathog.* 2019; 127: 304-15.
53. Inngjerdingen KT, Debes SC, Inngjerdingen M, Hokputsa S, Harding SE, Rolstad B, Michaelsen TE, Diallo D, Paulsen BS. Bioactive pectic polysaccharides from *Glinus oppositifolius* (L.) Aug. DC., a Malian medicinal plant, isolation and partial characterization. *J Ethnopharmacol.* 2005; 101: 204-14.
54. Ovodov I. Polysaccharides of flower plants: Structure and physiological activity. *Bioorg Khim.* 1998; 24: 483-501.
55. Wijeratne SS, Abou-Zaid MM, Shahidi F. Antioxidant polyphenols in almond and its coproducts. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(2): 312-8.
56. Al-Numair KS, Chandramohan G, Alsaif MA, Veeramani C, El Newehy AS. Morin, a flavonoid, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2014; 11(3):14-20.
57. Hussain J, Ali L, Khan AL, Rehman NU, Jabeen F, Kim JS, Al-Harrasi A. Isolation and bioactivities of the flavonoids morin and morin-3-O- β -D-glucopyranoside from *Acridocarpus orientalis*-A wild Arabian medicinal plant. *Molecules.* 2014; 19(11): 17763-72.
58. Sigma-Aldrich. Morin hydrate [acesso em 10 dez 2023]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/search/morin-hydrate?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=morin%20hydrate&type=product>
59. de Farias AL, Meneguín AB, da Silva Barud H, Brighenti FL. The role of sodium alginate and gellan gum in the design of new drug delivery systems intended for antibiofilm activity of morin. *Int J Biol Macromol.* 2020; 162: 1944-58.
60. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res.* 2015; 94(5): 650-8.
61. Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. *Dent Clin North Am.* 2010; 54(3): 441-54.
62. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007; 369(9555): 51-9.

63. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *J Dent Res*. 2017; 96(4):380-7.
64. Frencken JE, Leal SC. The correct use of the ART approach. *J Appl Oral Sci*. 2010; 18(1): 1-4.
65. Rabe P, Twetman S, Kinnby B, Svensäter G, Davies JR. Effect of fluoride and chlorhexidine digluconate mouthrinses on plaque biofilms. *Open Dent J*. 2015; 9: 106-11.
66. Schwendicke F, Dörfer CE, Schlattmann P, Foster Page L, Thomson WM, Paris. S. Socioeconomic inequality and caries: a systematic review and meta analysis. *J Dent Res*. 2015; 94(1): 10-8.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde. 2012.
68. García-Pérez Á, Irigoyen-Camacho ME, Borges-Yáñez SA, Zepeda-Zepeda MA, Bolona-Gallardo I, Maupomé G. Impact of caries and dental fluorosis on oral health-related quality of life: a cross-sectional study in schoolchildren receiving water naturally fluoridated at above-optimal levels. *Clin Oral Investig*. 2017; 21(9): 2771-80.
69. Fernandes IB, Pereira TS, Souza DS, Ramos-Jorge J, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Severity of dental caries and quality of life for toddlers and their families. *Pediatr Dent*. 2017; 39(2): 118-23.
70. Baelum V, van Palenstein Helderman W, Hugoson A, Yee R, Fejerskov O. A global perspective on changes in the burden of caries and periodontitis: implications for dentistry. *J Oral Rehabil*. 2007; 34(12): 872-940.
71. Cvitkovitch DG, Li YH, Ellen RP. Quorum sensing and biofilm formation in Streptococcal infections. *J Clin Invest*. 2003; 112(11): 1626-32.
72. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8(9): 623-33.
73. Lemon KP, Earl AM, Vlamakis HC, Aguilar C, Kolter R. Biofilm development with an emphasis on *Bacillus subtilis*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008; 322: 1-16.
74. Nascimento MM, Gordan VV, Garvan CW, Browngardt CM, Burne RA. Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. *Oral Microbiol Immunol*. 2009; 24(2): 89-95.

75. Morou-Bermudez E, Elias-Boneta A, Billings RJ, et al. Urease activity in dental plaque and saliva of children during a three-year study period and its relationship with other caries risk factors. *Arch Oral Biol.* 2011; 56(11): 1282-9.
76. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res.* 2008; 42(6): 409-18.
77. Mathur VP, Dhillon JK. Dental caries: a disease which needs attention. *Indian J Pediatr.* 2018; 85(3): 202-6.
78. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5): 727–47.
79. Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients.* 2021; 13(1): 273.
80. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69(3): 273-8.
81. Nabavi SM, Šamec D, Tomczyk M, Milella L, Russo D, Habtemariam S et al. Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnol. Adv.* 2018; 38:107316.
82. Murota K, Nakamura Y, Uehara M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2018; 82(4): 600-10.
83. Hu B, Liu X, Zhang C, Zeng X. Food macromolecule based nanodelivery systems for enhancing the bioavailability of polyphenols. *J Food Drug Anal.* 2017; 25(1): 3- 15.
84. Ahmed OM, Mahmoud AM, Abdel M. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of hesperidin and naringin in high fat diet/streptozotocin type 2 diabetic rats. *Life Sci J.* 2011; 8: 91-101.
85. Ahmed RR, Mahmoud AM, Ashour MB, Kamel AM. Hesperidin protects against diethylnitrosamine-induced nephrotoxicity through modulation of oxidative stress and inflammation. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2015; 5(5): 391-7.
86. Aly MS, Galaly SR, Moustafa N, Mohammed HM, Khadrawy SM. Hesperidin protects against diethylnitrosamine/carbon tetrachloride-induced renal repercussions via up-regulation of Nrf2/HO-1 signaling and attenuation of oxidative stress. *J Appl Pharm Sci.* 2017; 7(11): 007- 014.
87. Arts IC. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. *J Nutr.* 2008; 138(8): 1561S-66S
88. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1 Suppl): 317S-325S.

89. Rossi L, Mazzitelli S, Arciello M, Capo C, Rotilio G. Benefits from dietary polyphenols for brain aging and alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* 2008; 33(12): 2390-2400.
90. Perez-Vizcaino F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med.* 2010; 31(6): 478-94.
91. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016; 5:47.
92. Ma Y, Zeng M, Sun R, Hu M. Disposition of flavonoids impacts their efficacy and safety. *Curr Drug Metab.* 2014; 15(9): 841-64.
93. Farias EAO, Araujo TDS. Aplicações dos flavonoides em biotecnologia: propriedades terapêuticas e aplicações. *Revista Brasileira De Inovação Tecnológica Em Saúde.* 2014; 4(2).
94. Shu X, Hu XJ, Zhou SY, Xu CL, Qiu QQ, Nie SP, Xie MY. Effect of quercetin exposure during the prepubertal period on ovarian development and reproductive endocrinology of mice. *Yao Xue Xue Bao.* 2011; 46(9): 1051-7.
95. Wang S, Yao J, Zhou B, Yang J, Chaudry MT, Wang M et al. Bacteriostatic effect of Quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro. *J Food Prot.* 2018; 81(1): 68-78.
96. Gendaram O, Choi YH, Kim YS, Ryu SY. Anti-oxidative and antibacterial constituents from *Sedum hybridum*. *Nat Prod Sci.* 2011; 17: 279-84.
97. Ouyang J, Sun F, Feng W, Xie Y, Ren L, Chen Y. Antimicrobial activity of Galangin and its effects on murein hydrolases of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) strain Mu50. *Chemotherapy.* 2018; 63(1): 20-8.
98. Vaziri AS, Ghorbanzadeh R, Hosseinpour-Nader A. Rutin-gallium complex mediated antimicrobial photodynamic therapy: An in vitro studies against *Streptococcus mutans* biofilms. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023; 42: 103367.
99. Gutiérrez RM, Mitchell S, Solis RV. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 2008; 117: 1-27.
100. Rajput SA, Wang XQ, Yan HC. Morin hydrate: A comprehensive review on novel natural dietary bioactive compound with versatile biological and pharmacological potential. *Biomed Pharmacother.* 2021; 138: 111511.
101. Jonnalagadda Venu Gopal. Morin Hydrate: Botanical origin, pharmacological activity and its applications: A mini-review. *Pharmacognosy Journal.* 2013; 5(3): 123-6.
102. Caselli A, Cirri P, Santi A, Paoli P. Morin: A promising natural drug. *Curr Med Chem.* 2016; 23(8): 774-91.

103. Thakur K, Zhu YY, Feng JY, Zhang JG, Hu F, Prasad C et al. Morin as an imminent functional food ingredient: an update on its enhanced efficacy in the treatment and prevention of metabolic syndromes. *Food Funct.* 2020; 11(10): 8424-43.
104. Nag D, Dastidar DG, Chakrabarti G. Natural flavonoid morin showed anti-bacterial activity against *Vibrio cholera* after binding with cell division protein FtsA near ATP binding site. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2021; 1865(8): 129931.
105. Xie Y, Yang W, Tang F, Chen X, Ren L. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Curr Med Chem.* 2015; 22: 132-49
106. Dramsi S, Bierne H. Spatial organization of cell wall-anchored proteins at the surface of gram-positive bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017; 404: 177-201.
107. Kumari P, Bowmik S, Paul SK, Biswas B, Banerjee SK, Murty US et al. Sortase A: A chemoenzymatic approach for the labeling of cell surfaces. *Biotechnol Bioeng.* 2021; 118(12): 4577-89.
108. Xu H, Ziegelin G, Schröder W, Frank J, Ayora S, Alonso JC et al. Flavones inhibit the hexameric replicative helicase RepA. *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(24): 5058-66.
109. Huang P, Hu P, Zhou SY, Li Q, Chen WM. Morin inhibits sortase A and subsequent biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Curr Microbiol.* 2014; 68(1): 47-52.
110. de Farias AL, Meneguín AB, da Silva Barud H, Brighenti FL. The role of sodium alginate and gellan gum in the design of new drug delivery systems intended for antibiofilm activity of morin. *Int J Biol Macromol.* 2020; 162: 1944-58.
111. Sales LS, Gimenes MDS, Meneguín AB, Barud HDS, Achcar JA, Brighenti FL. Development of multiparticulate systems based on natural polymers for morin controlled release. *Int J Biol Macromol.* 2023; 228: 1-12.
112. Özcimen D, İnan B, Morkoc O, Aybüke Efe. A Review on Algal Biopolymers. *J. Chem. Eng. Res. Updates.* 2017; 4(1): 7-14.
113. Sivakanthan S, Rajendran S, Gamage A, Madhujith T, Mani S. Antioxidant and antimicrobial applications of biopolymers: A review. *Food Res Int.* 2020; 136: 109327.
114. Niaounakis M. *Biopolymers: Applications and trends.* Elsevier Inc. 2015. [acesso em 10 dez 2023]. 1ª ed. Disponível em: <https://shop.elsevier.com/books/biopolymers-applications-and-trends/niaounakis/978-0-323-35399-1>

115. Yaashikaa PR, Senthil Kumar P, Karishma S. Review on biopolymers and composites - Evolving material as adsorbents in removal of environmental pollutants. *Environ Res.* 2022; 212(Pt A): 113114.
116. Lopes CM, Lobo JMS, Costa P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* 2005; 41(2): 143- 54.
117. Coimbra PMA. Preparação e caracterização de sistemas de libertação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural. [Tese de doutorado em Engenharia Química].Coimbra Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra; 2010.
118. Shaikh RP, Pillay V, Choonara YE, Toit LC, Ndesendo VMK, Bawa P et al. A review of multi-responsive membranous systems for rate-modulated drug delivery. *AAPS PharmSci.* 2010; 2(1): 441-59.
119. Lacevic A, Vranic E, Zulic I. Endodontic-periodontal locally delivered antibiotics. *Bosn J Basic Med Sci.* 2004; 4(1): 73-8.
120. Carvalho FC, Chorilli M, Gremião MPD. Plataformas bio(muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos - propriedades, metodologias e aplicações. *Polímeros Ciência e Tecnologia.* 2014; 24 (2): 203-13.
121. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel).* 2018; 10(7): 701.
122. Weissmann B, Meyer K. The structure of hyalobiuronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. *J Am Chem Soc.* 1954; 76: 1753– 57:119962.
123. Papakonstantinou E, Roth M., Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinology.* 2012; 4: 253–8.
124. Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016; 97: 186–203.
125. Prehm P. Release of hyaluronate from eukaryotic cells. *Biochem J.* 1990; 267: 185–9.
126. Bastow ER, Byers S, Golub SB, Clarkin CE, Pitsillides AA, Fosang AJ. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(3): 395-413.
127. Sionkowska A, Gadomska M, Musiał K, Piątek J. Hyaluronic acid as a component of natural polymer blends for biomedical applications: A review. *Molecules.* 2020; 25(18): 4035.
128. Sudha PN, Rose MH. Beneficial effects of hyaluronic acid. *Adv Food Nutr Res.* 2014; 72: 137-76.
129. Bayer IS. Hyaluronic acid and controlled release: A review. *Molecules.* 2020; 25(11): 2649.

130. Contardi M, Montano S, Liguori G, Heredia-Guerrero JA, Galli P, Athanassiou A, Bayer IS. Treatment of coral wounds by combining an antiseptic bilayer film and an injectable antioxidant biopolymer. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 988.
131. Palumbo FS, Bavuso Volpe A, Cusimano MG, Pitarresi G, Giammona G, Schillaci DA polycarboxylic/amino functionalized hyaluronic acid derivative for the production of pH sensible hydrogels in the prevention of bacterial adhesion on biomedical surfaces. *Int J Pharm*. 2015; 478(1): 70-7
132. Liao CH, Chen CS, Chen YC, Jiang NE, Farn CJ, Shen YS, et al. Vancomycin-loaded oxidized hyaluronic acid and adipic acid dihydrazide hydrogel: Bio-compatibility, drug release, antimicrobial activity, and biofilm model. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(4): 525-31.
133. Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, Breitzkreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016; 13(4): 493-506.
134. Orlu M, Ranmal SR, Sheng Y, Tuleu C, Seddon P. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. *Drug Deliv*. 2017; 24(1): 1243-8.
135. Turković E, Vasiljević I, Drašković M, Parojić J. Orodispersible films. Pharmaceutical development for improved performance: A review. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022; 75, 103708.
136. US Food and Drug Administration. Quality by Design for Andas: An Example For Immediate-Release Dosage Forms; US Department of Health and Human Service—FDA: Rockville, MD, USA, 2012.
137. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J*. 2016; 24(5): 537-46
138. Jacob S, Boddu SHS, Bhandare R, Ahmad SS, Nair AB. Orodispersible films: Current innovations and emerging trends. *Pharmaceutics*. 2023; 15(12): 2753
139. Dodoo CC, Stapleton P, Basit AW, Gaisford S. The potential of *Streptococcus salivarius* oral films in the management of dental caries: An inkjet printing approach. *Int J Pharm*. 2020; 591: 119962.
140. International Organization for Standardization, "Biological evaluation of medical devices". Part 12: Sample preparation and reference materials, 4 ed, ISO 10993-12, 2012.
141. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*, 1983; 16: 55-63.
142. International Organization for Standardization, "Biological evaluation of medical devices". Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods", 3^a ed, ISO 10993-5, 2009.

143. Brighenti FL et al. Evaluation of caries-associated virulence of biofilms from *Candida albicans* isolated from saliva of pediatric patients with sickle-cell anemia. *J Appl Oral Sci.* 2014;22(6): 484–489.
144. Albuquerque YE, Danelon M, Salvador MJ, Koga-Ito CY, Botazzo Delbem AC, Ramirez-Rueda RY et al. Mouthwash containing *Croton doctoris* essential oil: in vitro study using a validated model of caries induction. *Future Microbiol.* 2018; 13: 631-43.
145. Van de Sande FH et al. An in vitro biofilm model for enamel demineralization and antimicrobial dose-response studies. *Biofouling.* 2011; 27(9): 1057–63.
146. ASTM D882-18. Disponível em: <https://www.astm.org/d0882-18.html>
147. Karki S, Kim H, Na SJ, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharmaceut Sci.* 2016; 11: 559- 74.
148. Silva LL. Desenvolvimento e caracterização de filmes de desintegração oral contendo dinitrato de isossorbida. [Dissertação mestrado em Ciências Farmacêuticas]. São Paulo. Universidade Federal de São Paulo; 2021.
149. Kweon DK e Han JA. Development of hyaluronic acid based edible film for alleviating dry mouth. *Food Sci Hum Wellness.* 2023; 12: 371-7.
150. Ghosh P, Bag S, Roy AS, Subramani E, Chaudhury K, Dasgupta S. Solubility enhancement of morin and epicatechin through encapsulation in an albumin based nanoparticulate system and their anticancer activity against the MDA-MB-468 breast cancer cell line. *RSC Advances.* 2016; 6: 101415-101429.
151. Lapcik L, Otyepková E, Lapcikova B, Otyepka M, Vlcek J, Kupská I. Physicochemical analysis of hyaluronic acid powder for cosmetic and pharmaceutical processing. *Hyaluronic Acid for Biomedical and Pharmaceutical Applications.* 2014. 1ª ed. [acesso em 10 dez 2023]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/266295547_Physicochemical_Analysis_of_Hyaluronic_Acid_Powder_for_Cosmetic_and_Pharmaceutical_Processing.
152. Badria FA, Zidan OA. Natural products for dental caries prevention. *J Med Food.* 2004; 7(3): 381-4.
153. Chen X, Daliri EBM, Kim N, Kim JR, Yoo D, Oh DH. Microbial etiology and prevention of dental caries: Exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms. *Pathogens,* 2020; 9(7), 569.
154. Bauer W, Westfall GD, Dias H. Física para Universitários-Mecânica. AMGH Editora, 2012.
155. Tamanini F. Desenvolvimento de filme orodispersível como forma farmacêutica para incorporação de fármaco. [Dissertação mestrado em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal]. Araraquara. Universidade de Araraquara; 2020.

156. Wasilewska K, Winnicka K. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. *Acta Pharm.* 2019; 69(2): 155-76.
157. Londhe VY, Umalkar KB. Formulation development and evaluation of fast dissolving film of telmisartan. *Indian J Pharm Sci.* 2012, 74: 122-126.
158. Calister Júnior WD. Ciências e engenharia de materiais: uma introdução. Tradução: Sérgio Murilo Stamile Soares. Rio de Janeiro, LTC. 2008; 7^a ed. 705.
159. Borges JG. Desenvolvimento de filmes de desintegração oral para liberação de compostos bioativos. [Dissertação mestrado em Ciências da Engenharia de Alimentos]. São Paulo. Universidade de São Paulo. 2013.
160. Phillips DJ, Pygall SR, Cooper VB, Mann JC. Overcoming sink limitations in dissolution testing: a review of traditional methods and the potential utility of biphasic systems. *J Pharm Pharmacol.* 2012; 64(11): 1549-59.
161. Thang NH, Chien TB, Cuong DX. Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: an overview. *Gels.* 2023; 9(7): 523.
162. Lopes CM, Lobo JMS, Costa P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev Bras Cienc Farm.* 2005; 41(2): 143- 54.
163. Costa PJC. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. *Rev Bras Cienc Farm.* 2002; 38(2).
164. Yu J, Wan K, Suna X. Improved transdermal delivery of morin efficiently inhibits allergic contact dermatitis. *Int J Pharmac.* 2017; 530: 145–54.
165. Bettini R, Catellani PL, Santi P, Peppas NA, Colombo P. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. *J. Control. Release.* 2001; 70(3): 383-91.