

## EFEITO DE SACAROSE E GLICEROL COMO PLASTIFICANTES EM FILMES ORODISPERSÍVEIS DE AMIDO E GELATINA

Vitoria Gouveia Resta\*  
Suzana Mali\*\*

**RESUMO:** Filmes orodispersíveis (ODFs) são películas finas que podem ser empregadas como carreadoras de fármacos para absorção direta na cavidade oral, sendo uma nova forma farmacêutica que se apresenta como uma alternativa promissora aos sistemas convencionais de administração oral. O interesse dos pesquisadores e da indústria no desenvolvimento de ODFs é crescente, e além disso também vem aumentando a busca por materiais de fonte renovável e baixo custo para sua produção. O presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de formulações de filmes biopoliméricos à base de amido de mandioca e gelatina, e a caracterização destes filmes quanto à permeabilidade ao vapor de água (PVA), grau de intumescimento e solubilidade em função do tempo e propriedades mecânicas. Os filmes produzidos com os maiores teores de plastificantes (glicerol e sacarose) foram os que apresentaram os maiores valores de grau de intumescimento e solubilidade, sendo considerados mais promissores na formulação de ODFs.

**PALAVRAS–CHAVE:** Biopolímeros; Fonterenovável; Amido de mandioca; Gelatina.

## DEVELOPMENT OF STARCH AND GELATIN–BASED BIOPOLYMER ORODISPERSIVE FILMS WITH DIFFERENT PLASTICIZERS

**ABSTRACT:** Orodispersive films (ODFs) are fine films that may be used as drug vectors for direct absorption in the oral cavity. It is a new pharmaceutical mode highly promising to conventional systems of oral administration. There is an increasing interest in the development of ODFs by researchers and industries, coupled to an increasing search for renewable and low cost sources of material for their manufacture. Manioc starch and gelatin–based biopolymer film formulations were developed and the film’s permeability to water vapor, intumescence degree and solubility according to time and mechanical properties were characterized. Films produced with the highest plastification rates (glycerol and sucrose) had the greatest intumescence and solubility rates. In fact, they were highly promising in ODF formulation.

**KEYWORDS:** Biopolymers; Renewable source; Manioc starch; Gelatin.

## INTRODUÇÃO

Entre as formas farmacêuticas convencionais, o comprimido parece ser a mais comumente encontrada. Porém idosos, crianças, pacientes em tratamento de quimioterapia, pacientes psiquiátricos e acometidos por outras enfermidades podem apresentar certa dificuldade para deglutir um comprimido convencional, assim outras formas farmacêuticas devem ser empregadas nestes casos. Estima–se que 28% da população em geral apresente problemas frequentes com a deglutição de medicamentos, o que é uma causa frequente de baixa adesão ao tratamento (BORGES *et al.*, 2015a, 2015b).

Analisando–se o desenvolvimento das formas sólidas orais, percebe–se que as falhas das formas de

\* Graduanda em Farmácia. Departamento de Bioquímica e Biotecnologia. Universidade Estadual de Londrina (UEL), Brasil.

\*\* Doutora em Ciência de Alimentos. Docente Associada do Departamento de Bioquímica e Biotecnologia e no Programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Brasil. E–mail: smali@uel.br

dosagem única já consolidadas têm servido como ponto de partida para a elaboração de novas formas farmacêuticas (RUSHIRAJ; DASHARATH, 2015). Formas farmacêuticas de administração oral não convencionais, tais como multiparticulados, filmes orodispersíveis, comprimidos bucais e formulações mastigáveis têm sido reconhecidas por seu grande potencial para adequação às necessidades apresentadas por estes grupos de pacientes com dificuldade de deglutição (SCARPA *et al.*, 2018).

Filmes orodispersíveis (ODFs) representam uma alternativa promissora às formas farmacêuticas orais convencionais, como os comprimidos e as cápsulas, para carrear e disponibilizar moléculas bioativas diretamente na cavidade oral (CASTRO *et al.*, 2017). Trata-se de uma alternativa bastante interessante, uma vez que instantaneamente molhados pela saliva, os filmes desintegram-se e/ou dissolvem-se para liberação do fármaco, promovendo a absorção local e/ou sistêmica quando colocado sobre ou debaixo da língua. A absorção de fármacos, via mucosa oral, evita as condições envolvidas quando a administração é feita por outras vias, como exposição ao baixo pH gástrico, proteases e degradação pelo efeito de primeira passagem no fígado (TEDESCO; MONACO–LOURENÇO; CARVALHO, 2016). Dentre outras vantagens, os ODFs não necessitam ser administrados com água e não são deglutidos, e uma vez administrados dificilmente podem ser removidos da cavidade oral (CASTRO *et al.*, 2017).

O preparo dos ODFs inclui geralmente o uso de polímeros hidrofílicos, que garantem tenacidade e resistência, sem comprometer a rápida desintegração na cavidade oral (CASTRO *et al.*, 2017). As formulações de ODFs também podem incluir o uso de agentes plastificantes solúveis em água, e são muito comumente produzidos pelo processo de *casting* com solventes. Este processo envolve a mistura do polímero em solução com um substrato, seguida da evaporação do solvente, o que proporciona orientação molecular das moléculas do polímero resultando na formação do filme (DENG *et al.*, 2018). Dependendo da espessura e do tamanho do filme formado após a secagem,

determina-se a dose do fármaco ou bioativo que pode ser carregada (MUSAZZI *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, diversos polímeros com capacidade de formar filmes têm sido propostos para o desenvolvimento de novas matrizes poliméricas para ODFs. No entanto, deve-se levar em consideração que para cada formulação desenvolvida, as condições de preparo dos filmes devem ser padronizadas (MUSAZZI *et al.*, 2018). As características do polímero, tais como hidrofiliabilidade, capacidade de formação de filme, estrutura química, dentre outras, têm grande importância na formulação, uma vez que são responsáveis pelas principais propriedades dos filmes resultantes, como resistência mecânica para garantir maleabilidade, alta hidrofiliabilidade a fim de facilitar a dissolução na cavidade oral e boas propriedades adesivas para aderir à mucosa oral, evitando a deglutição do ingrediente ativo pelo paciente (BORGES *et al.*, 2015a).

A associação de biopolímeros, que são polímeros obtidos de fontes renováveis, tem se mostrado uma alternativa promissora na tentativa de otimizar mecanismos de liberação de novos compostos envolvidos em sistemas terapêuticos voltados para indústria farmacêutica (SUEIRO, 2018). Dentre os polímeros utilizados para a produção de filmes, a gelatina é a mais comum, trata-se de um biopolímero empregado largamente pela indústria farmacêutica para o preparo de cápsulas, que apresenta boa biocompatibilidade, biodegradação e baixo custo (DENG *et al.*, 2018). A gelatina é muito utilizada por sua capacidade de gelificação e formação de géis termo reversíveis, com ponto de fusão próximo à temperatura corporal, propriedade importante para aplicação alimentícia e farmacêutica (TEDESCO; MONACO–LOURENÇO; CARVALHO, 2016).

Outro polímero que representa uma alternativa bastante viável para produção de filmes pela indústria farmacêutica é o amido. É um material de baixo custo, seguro para o consumo humano, elevada disponibilidade e biodegradável. Filmes à base de amido possuem propriedades mecânicas como resistência à tração e alongação na ruptura comparáveis às películas

produzidas com polímeros sintéticos (SUEIRO, 2018).

Alguns aditivos podem ser empregados nas formulações para contribuir com as propriedades filmogênicas. Compostos hidrofílicos como polióis (glicerol, sorbitol e polietileno glicol) são normalmente utilizados como plastificantes, buscando melhorar a flexibilidade de filmes hidrofílicos, e assim, a sua manuseabilidade e processabilidade (VASQUES, 2007). A sacarose, um dissacarídeo formado pelos monossacarídeos glicose e frutose, também tem sido relatada como plastificante em filmes de amido, e pela sua hidrofílicidade pode ser empregada na formulação de ODFs (TEIXEIRA *et al.*, 2007). Portanto, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver formulações de filmes biopoliméricos à base de amido de mandioca e gelatina, pelo processo de *casting*, empregando-se diferentes plastificantes (glicerol ou sacarose), e ainda, caracterizar estes filmes quanto à permeabilidade ao vapor de água (PVA), solubilidade e grau de intumescimento em função do tempo, e propriedades mecânicas, projetando sua aplicação na área farmacêutica como matriz polimérica para ODFs.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 MATERIAL

Para a produção dos filmes foram empregados amido de mandioca (Yoki – Paranavaí–PR), gelatina puríssima BIOTEC (São Paulo – SP), glicerol bidestilado da marca Quimidol (Joinville – SC) e sacarose da marca FMaia (Química Brasileira – Belo Horizonte – MG). Para as análises de solubilidade e grau de intumescimento foi utilizada solução de tampão fosfato salino, produzida de acordo com Sueiro (2018), a metodologia envolveu a dissolução de 8 g de cloreto de sódio (NaCl), 0,2 g de cloreto de potássio (KCl), 1,54 g de fosfato de sódio bibásico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) e 0,2 g de fosfato de potássio monofásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) em água destilada. A correção do pH (6,8) foi feita com solução de ácido clorídrico (HCL) 0,1 mol/L.

### 2.2 PRODUÇÃO DOS FILMES

As soluções filmogênicas, referidas como formulações, constituíram-se de uma mistura de amido e gelatina, com adição de um plastificante, glicerol ou sacarose, as formulações empregadas no preparo dos filmes estão apresentadas na Tabela 1. Foram obtidas oito formulações diferentes, e em todos os ensaios seguiram-se os mesmos procedimentos de preparo, variando-se somente os teores de plastificante das soluções filmogênicas. As oito formulações foram compostas de 1.5 g de polímero/100 g solução, nas proporções de 1:1 para amido e gelatina (Tabela 1). Os teores dos plastificantes (glicerol e sacarose) foram selecionados com base em ensaios preliminares, foram empregadas concentrações máximas e mínimas que resultaram em filmes inteiros que podiam ser destacados das placas sem se romper após o preparo.

**Tabela 1.** Formulações empregadas no preparo dos filmes

Formulação	Amido (g/100 g solução)	Gelatina (g/100 g solução)	Glicerol (g/100 g polímero)	Sacarose (g/100 g polímero)
GLI20	0,75	0,75	20	–
GLI25	0,75	0,75	25	–
GLI30	0,75	0,75	30	–
GLI35	0,75	0,75	35	–
SAC10	0,75	0,75	–	10
SAC15	0,75	0,75	–	15
SAC20	0,75	0,75	–	20
SAC25	0,75	0,75	–	25

Foodispersível bioquímica E B

Para o preparo das formulações, inicialmente a gelatina foi hidratada em água destilada durante 30 min, em seguida foi feita a solubilização da gelatina em solução, por 30 min em banho–maria a 55°C. Em recipiente separado, o amido foi aquecido em banho–maria a 90°C durante 10 min. Os dois biopolímeros preparados separadamente foram misturados, sob agitação contínua, durante 30 min em banho–maria a

90°C. A solução foi deixada em temperatura ambiente até resfriar para então ser transferida para placas de acrílico de 15 cm de diâmetro. Para verter a solução garantindo uniformidade da quantidade transferida utilizou-se uma balança, adicionando sempre entre 35 a 40 g em cada placa. As placas com a solução filmogênica foram submetidas à desidratação em estufa a 30°C por 24 h, e após esse período de secagem os filmes estavam prontos para serem destacados das placas. Os filmes foram condicionados em estufa incubadora tipo BOD, sob temperatura de 25°C e 58% de umidade relativa antes da sua caracterização.

## 2.3 CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES

### 2.3.1 Avaliação Subjetiva

Para avaliação subjetiva, foram empregados parâmetros estabelecidos por Gontard, Guilbert e Cuq (1993), para a verificação das seguintes características: continuidade (ausência de ruptura ou fratura após secagem), homogeneidade (ausência de partículas insolúveis ou bolhas visíveis a olho nu, ou zonas de opacidade ou de cores diferenciadas) e manuseabilidade (possibilidade de ser manuseada sem risco de ruptura).

### 2.3.2 Propriedades Mecânicas

As propriedades de tração foram analisadas por meio da utilização de um texturômetro da marca Stable Micro Systems modelo TA. TX2i de acordo com as normas da *American Society for Testing and Materials* (2000b).

As amostras foram cortadas (2,0 cm x 7,0 cm) e presas entre as garras pneumáticas no equipamento. A distância entre as garras foi de 50 mm e a velocidade de tração de 500 mm/min. Foram determinadas a força máxima (N) que foi registrada pelo equipamento e a distância (mm) verificada até a ruptura de cada filme, que foram empregadas para o cálculo resistência máxima à tração (MPa) e alongação (%).

### 2.3.3 Tempo de Desintegração

O teste de desintegração foi realizado conforme descrito por Perumal *et al.* (2008) em tampão fosfato salino (pH 6,8) para simular a saliva. Amostras em triplicata dos filmes (2,0 x 2,0 cm) foram colocadas em 50 mL de solução tampão fosfato a 37°C e mantidas sob agitação (100 rpm/min). O tempo de desintegração foi determinado como tempo necessário (min) para o filme se desintegrar (romper) na solução.

### 2.3.4 Grau de Intumescimento (GI)

A análise do grau de intumescimento foi feita conforme Mohamed, Haider e Mohamed Ali (2011) com algumas modificações. Amostras de cada formulação foram cortadas (1,2 cm de diâmetro) e depositadas em dessecadores por sete dias e pesadas, sendo essa considerada a massa inicial do filme ( $m_i$ ). Após esse período, as amostras foram colocadas em um dispositivo cilíndrico, fechado em uma das extremidades por uma malha com pequenos furos, e imersas em 10 mL de solução tampão fosfato salino (pH = 6,8) à temperatura ambiente. As amostras foram sendo retiradas em intervalos de 0,5, 1, 2, 3 e 5 min e então pesadas, e essa foi considerada a massa final do filme ( $m_f$ ). O grau de intumescimento (%) foi determinado de acordo com a equação 1.

$$GI = \frac{m_f}{m_i} \times 100 \quad (1)$$

### 2.3.5 Solubilidade em Função do Tempo

A solubilidade foi determinada por método gravimétrico; utilizado dispositivo cilíndrico fechado em uma das extremidades por malha vazada. Corpos de prova (1,2 cm de diâmetro) foram pesados e colocados em um dispositivo cilíndrico, fechado em uma das extremidades por uma malha com pequenos furos, que foi imerso em 10 mL de tampão fosfato (pH 6,8), utilizado para simular o pH da saliva, à temperatura ambiente. Em tempos pré-determinados (0,5, 1, 2, 3

e 5 min) as amostras foram retiradas do dispositivo e secas em estufa de circulação (30°C) de ar até peso constante. Então as amostras foram pesadas e calculou-se a diferença entre a massa inicial (M1) e a massa final (M2), e a massa solubilizada (%) foi determinada de acordo com Perioli *et al.* (2004), conforme equação 2 abaixo:

$$\text{Massa solubilizada (\%)} = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100 \quad 2)$$

### 2.3.6 Permeabilidade ao Vapor de Água (PVA)

A PVA foi determinada gravimetricamente, de acordo com as normas da ASTM E96-00 (2000) com algumas modificações. Cada amostra de filme foi colocada em uma célula de permeabilidade selada, com abertura circular de 60 mm, de modo a garantir que a transferência de vapor de água ocorresse exclusivamente através do filme. As células foram parcialmente preenchidas com CaCl<sub>2</sub> de modo a se obter 0% de umidade relativa (UR) em seu interior e o conjunto (célula + filme) foi colocado em dessecador a 25°C, este previamente preparado com solução saturada de NaCl para proporcionar ambiente com 75% UR. Após um período de equilíbrio de 3 h, as células foram pesadas em intervalos regulares até obtenção de uma taxa constante de ganho de peso. O aumento do peso (g) foi registrado e plotado em gráfico em função do tempo (s). O coeficiente angular de cada reta foi calculado pela regressão linear no regime constante (r<sup>2</sup>) e a permeabilidade ao vapor de água (PVA) foi calculada de acordo com a equação 3:

$$PVA = \frac{g}{t} \times \frac{e}{A \Delta P} \quad (3)$$

*g/t* (gramas/s) = coeficiente angular da reta

*A* = área de permeação (m<sup>2</sup>)

*e* = espessura média dos filmes (m)\*

*P* = diferença de pressão de vapor de água (KPa)

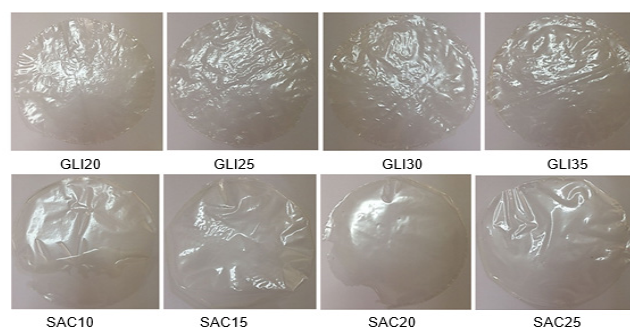
## 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste de Tukey de comparação de médias ( $p \leq 0,05$ ) empregando-se o software Statistica 7.0 (Statsoft, Oklahoma, USA).

## 3 RESULTADOS

### 3.1 AVALIAÇÃO SUBJETIVA E ESPESSURA DOS FILMES

Na Figura 1 estão apresentadas as imagens dos filmes produzidos. Em geral, os filmes produzidos se mostraram transparentes, inodoros, e se apresentaram contínuos, sem rachaduras ou poros.



**Figura 1.** Aspecto visual dos filmes produzidos neste trabalho

Na Tabela 2 está descrita a avaliação subjetiva dos filmes, pode-se observar que todos os filmes apresentaram uma homogeneidade considerada excelente. Quanto à continuidade, ou seja, ausência de ruptura ou fratura após secagem, os filmes produzidos com glicerol se apresentaram superiores aos filmes produzidos com sacarose, que se mostraram mais susceptíveis à fratura. Quanto à manuseabilidade, os filmes produzidos com 20 e 25 g de glicerol/100 g de polímero mostraram-se excelentes, mas as formulações com 30 e 35 g glicerol/100 g de polímero tornaram-se mais pegajosas, o que dificultou a sua manipulação. Os filmes produzidos com 15 a 25 g de sacarose/100 g de polímero também apresentaram uma manusea-



bilidade deficiente pela facilidade de se romper quando manipulados.

A espessura dos filmes (Tabela 2) variou de 39,75 a 47,50  $\mu\text{m}$ , e não houve diferença significativa entre as amostras.

**Tabela 2.** Resultados da avaliação subjetiva dos filmes (xxx excelente, xx boa, x deficiente)

Formulação	Avaliação subjetiva			Espessura ( $\mu\text{m}$ )
	Continuidade	Homogeneidade	Manuseabilidade	
GLI20	xxx	xxx	xxx	40,25 $\pm$ 7,86 <sup>a</sup>
GLI25	xxx	xxx	xxx	39,75 $\pm$ 8,50 <sup>a</sup>
GLI30	xxx	xxx	xx	47,50 $\pm$ 9,93 <sup>a</sup>
GLI35	xxx	xxx	x	44,25 $\pm$ 7,83 <sup>a</sup>
SAC10	xx	xxx	xx	46,00 $\pm$ 9,26 <sup>a</sup>
SAC15	x	xxx	x	44,75 $\pm$ 8,19 <sup>a</sup>
SAC20	x	xxx	x	43,25 $\pm$ 8,93 <sup>a</sup>
SAC25	x	xxx	x	42,75 $\pm$ 5,07 <sup>a</sup>

Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa (teste de Tukey,  $p \leq 0,05$ ).

### 3.2 TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

Os resultados do tempo de desintegração foram semelhantes para todas as formulações. Os filmes apenas intumesceram absorvendo a solução do meio adquirindo aspecto aquoso. As amostras em todas as análises mostraram-se resistentes ao teste realizado, não apresentando sinal de desintegração durante o tempo em que foram observadas (por até 1 hora).

### 3.3 PROPRIEDADES MECÂNICAS

Os resultados de propriedades mecânicas das amostras estão apresentados na Tabela 3. A RMT dos filmes variou de 4,4 a 22,4 MPa, sendo que em geral as formulações de filmes, contendo glicerol, resultaram em filmes com maior resistência mecânica. Os filmes

produzidos com 25 e 30 g de glicerol/100 g de polímero (GLI25 e GLI30) e com 10 g sacarose/100 g de polímero de sacarose (SAC10) foram os que apresentaram os maiores valores de RMT, não havendo diferença significativa entre a RMT destas amostras (Tabela 3).

Os filmes com glicerol também apresentaram os maiores valores de alongação em comparação aos filmes com sacarose. A maior alongação foi obtida para a formulação GLI35, produzida com 35 g de glicerol/100 g de polímero, seguida pelas formulações com 10, 20 e 30 g de glicerol/100 g de polímero, que não diferiram significativamente entre si (Tabela 3).

**Tabela 3.** Propriedades mecânicas dos filmes

Formulação	Propriedades mecânicas	
	RMT (MPa)	Elongação (%)
GLI20	17,8 $\pm$ 6,3 <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6 <sup>b</sup>
GLI25	22,4 $\pm$ 8,7 <sup>a</sup>	1,9 $\pm$ 0,6 <sup>b</sup>
GLI30	16,6 $\pm$ 4,2 <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,1 <sup>b</sup>
GLI35	8,3 $\pm$ 2,3 <sup>b</sup>	7,1 $\pm$ 1,4 <sup>a</sup>
SAC10	20,3 $\pm$ 7,9 <sup>a</sup>	1,0 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>
SAC15	7,4 $\pm$ 0,7 <sup>b</sup>	0,9 $\pm$ 0,1 <sup>d</sup>
SAC20	8,2 $\pm$ 2,2 <sup>b</sup>	1,5 $\pm$ 0,1 <sup>c</sup>
SAC25	4,4 $\pm$ 0,7 <sup>c</sup>	2,1 $\pm$ 0,5 <sup>b</sup>

Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa (teste de Tukey,  $p \leq 0,05$ ).

### 3.4 GRAU DE INTUMESCIMENTO

Os resultados do grau de intumescimento dos filmes estão apresentados na Tabela 4, e considerando-se a análise estatística (teste de Tukey,  $p \leq 0,05$ ), percebe-se que as formulações contendo sacarose como plastificante apresentaram, em todos os tempos de análise, os maiores valores de grau de intumescimento, no entanto, as amostras produzidas com os maiores teores de glicerol, 30 e 35 g de glicerol/100 g de polímero, também apresentaram valores elevados de grau de intumescimento em todos os tempos (Tabela 4). De forma geral, o aumento do tempo de análise levou ao aumento do grau de

intumescimento, no tempo de 30 s, os valores variaram de 262 a 535 %, e no tempo de 5 min, de 324 a 1127 %, e as formulações GLI20, SAC10 e SAC25 apresentaram os maiores valores de grau de intumescimento no tempo de 5 min (Tabela 4).

**Tabela 4.** Grau de intumescimento dos filmes em diferentes tempos

Formulação	Grau de intumescimento (%)				
	30 s	1 min	2 min	3 min	5 min
GLI20	535 ± 56 <sup>ba</sup>	62 ± 14 <sup>dc</sup>	101 ± 34 <sup>cd</sup>	535 ± 56 <sup>bc</sup>	1087 ± 138 <sup>aA</sup>
GLI25	262 ± 14 <sup>bc</sup>	53 ± 16 <sup>cc</sup>	67 ± 26 <sup>cd</sup>	614 ± 81 <sup>ac</sup>	712 ± 132 <sup>ab</sup>
GLI30	344 ± 48 <sup>cb</sup>	235 ± 50 <sup>cb</sup>	310 ± 48 <sup>cc</sup>	706 ± 233 <sup>bb</sup>	912 ± 128 <sup>ab</sup>
GLI35	361 ± 151 <sup>b</sup>	251 ± 49 <sup>bb</sup>	235 ± 83 <sup>bc</sup>	549 ± 93 <sup>ac</sup>	624 ± 123 <sup>ab</sup>
SAC10	444 ± 146 <sup>da</sup>	390 ± 194 <sup>da</sup>	534 ± 80 <sup>cb</sup>	789 ± 184 <sup>bb</sup>	1127 ± 180 <sup>aA</sup>
SAC15	504 ± 212 <sup>ca</sup>	343 ± 128 <sup>ca</sup>	694 ± 57 <sup>ba</sup>	1241 ± 134 <sup>aA</sup>	898 ± 387 <sup>bb</sup>
SAC20	367 ± 89 <sup>bb</sup>	349 ± 53 <sup>ba</sup>	649 ± 154 <sup>aA</sup>	931 ± 511 <sup>aA</sup>	736 ± 182 <sup>ab</sup>
SAC25	372 ± 75 <sup>bb</sup>	474 ± 127 <sup>ba</sup>	480 ± 142 <sup>bb</sup>	965 ± 254 <sup>aA</sup>	1045 ± 351 <sup>aA</sup>

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa na mesma linha, e letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa na mesma coluna (teste de Tukey, p≤0,05).

### 3.5 SOLUBILIDADE EM FUNÇÃO DO TEMPO

A análise estatística dos resultados de massa solubilizada (Tabela 5) mostrou que em todos os tempos o maior percentual de massa solubilizada foi obtido pelos filmes produzidos com a formulação GLI30 (30 g glicerol/100 g polímero) que além disso, já apresentou valores elevados de solubilidade desde o tempo de 30 s (68%), não apresentando diferença significativa em relação aos seus resultados nos outros tempos de análise.

**Tabela 5.** Massa solubilizada dos filmes em diferentes tempos

Formulação	Massa solubilizada (%)				
	30 s	1 min	2 min	3 min	5 min
GLI20	23 ± 10 <sup>cc</sup>	47 ± 12 <sup>bc</sup>	44 ± 21 <sup>bb</sup>	31 ± 16 <sup>bcc</sup>	65 ± 9 <sup>aAB</sup>
GLI25	58 ± 14 <sup>abca</sup>	47 ± 6 <sup>cc</sup>	43 ± 6 <sup>cb</sup>	52 ± 6 <sup>ba</sup>	60 ± 1 <sup>aB</sup>
GLI30	68 ± 6 <sup>aA</sup>	64 ± 11 <sup>aA</sup>	68 ± 7 <sup>aB</sup>	60 ± 18 <sup>aA</sup>	72 ± 5 <sup>aA</sup>
GLI35	63 ± 19 <sup>ba</sup>	52 ± 10 <sup>bc</sup>	46 ± 4 <sup>bb</sup>	53 ± 9 <sup>ba</sup>	69 ± 5 <sup>aA</sup>
SAC10	50 ± 20 <sup>ab</sup>	50 ± 9 <sup>ac</sup>	40 ± 5 <sup>bb</sup>	54 ± 13 <sup>aA</sup>	49 ± 8 <sup>aC</sup>
SAC15	50 ± 22 <sup>bb</sup>	64 ± 3 <sup>aA</sup>	47 ± 9 <sup>bb</sup>	46 ± 14 <sup>bb</sup>	66 ± 5 <sup>aAB</sup>
SAC20	65 ± 7 <sup>aA</sup>	64 ± 10 <sup>aA</sup>	64 ± 10 <sup>aA</sup>	53 ± 15 <sup>bb</sup>	62 ± 6 <sup>aB</sup>
SAC25	63 ± 25 <sup>ba</sup>	66 ± 12 <sup>aA</sup>	60 ± 5 <sup>ba</sup>	56 ± 4 <sup>ba</sup>	71 ± 7 <sup>aA</sup>

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa na mesma linha, e letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa na mesma coluna (teste de Tukey, p≤0,05).

Adicionalmente, as formulações GLI35, SAC20 e SAC25 apresentaram maior percentual de massa solubilizada no tempo de 5 min. A formulação SAC10 foi a que apresentou o menor valor de massa solubilizada no tempo de 5 min (Tabela 5).

### 3.6 PERMEABILIDADE AO VAPOR DE ÁGUA

A permeabilidade ao vapor de água dos filmes produzidos neste trabalho variou de 2,11 a 6,69 x 10<sup>-11</sup> g/msPa (Tabela 6), o filme que apresentou o maior valor de permeabilidade ao vapor de água foi o GLI35, produzido com o maior teor de glicerol, e dentre dos filmes formulados com sacarose, a formulação com o menor teor de sacarose (SAC10) foi a que apresentou o maior valor.

**Tabela 6.** Permeabilidade ao vapor de água dos filmes

Formulação	Permeabilidade ao vapor de água (g/msPa) x 10 <sup>11</sup>
GLI20	2,58 ± 0,21 <sup>d</sup>
GLI25	4,71 ± 0,81 <sup>b</sup>
GLI30	3,41 ± 0,55 <sup>c</sup>
GLI35	5,69 ± 0,55 <sup>a</sup>
SAC10	4,14 ± 0,51 <sup>b</sup>
SAC15	2,73 ± 0,62 <sup>d</sup>
SAC20	3,59 ± 0,10 <sup>c</sup>
SAC25	2,11 ± 0,51 <sup>d</sup>

Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa (teste de Tukey,  $p \leq 0,05$ ).

#### 4 DISCUSSÃO

Os resultados da avaliação subjetiva indicaram que os filmes produzidos com sacarose foram mais quebradiços que os filmes produzidos com glicerol; este comportamento se mostrou semelhante ao observado por Teixeira *et al.* (2007). O autor verificou que filmes de amido plastificados com sacarose sem a presença de glicerol mostram-se mais rígidos e quebradiços do que filmes de amido plastificados acrescidos de glicerol em sua formulação. Segundo Zhong e Li (2014), durante o processo de gelatinização do amido ocorre a destruição das zonas cristalinas presentes no amido nativo, e ao adicionar-se um plastificante como o glicerol, forma-se um complexo amilose-glicerol, que atrapalha o alinhamento e a formação de ligações de hidrogênio entre as cadeias de amilose, resultando em filmes mais flexíveis. Por outro lado, filmes de amido sem plastificante resultam em uma matriz polimérica com elevada coesão, ou seja, com elevado grau de interações amido-amido, o que resulta em filmes mais quebradiços (MALI; GROSSMANN; YAMASHITA, 2010), o que explica neste trabalho a melhor continuidade, homogeneidade e manuseabilidade dos filmes de amido contendo o glicerol.

Os filmes produzidos neste trabalho apresentaram espessura entre 39,75 e 47,50  $\mu\text{m}$ ,

sem variação estatisticamente significativa entre as amostras, e isto é um indicativo de que todo o processo de produção dos filmes foi devidamente padronizado. De acordo com Henrique, Cereda e Sarmiento (2008), a espessura é um parâmetro que influencia as propriedades dos filmes e quando controlada permite a uniformidade do material e a validade das comparações entre suas propriedades.

De acordo com Patil *et al.* (2014), filmes com espessuras entre 20 e 70  $\mu\text{m}$  são indicados para a confecção de ODFs de liberação rápida para aplicação na língua, devendo ser produzidos a partir de polímeros altamente solúveis para que sofram rápida dissolução na cavidade oral.

De acordo com Sueiro (2018), todo filme destinado à utilização como forma farmacêutica sólida deve ser resistente, sem se romper a uma tensão normal encontrada durante o seu manuseio, transporte e aplicação, daí a importância em se determinar as propriedades mecânicas dos filmes a serem empregados como ODFs. De forma geral, os filmes produzidos com glicerol foram mais resistentes e apresentaram maior alongação que os filmes produzidos com sacarose (Tabela 3), indicando que o glicerol é um plastificante mais efetivo que a sacarose, resultados estes que foram consistentes com os resultados da análise subjetiva, que também indicaram que os filmes de sacarose foram mais quebradiços. Teixeira *et al.* (2007) também relataram a melhor efetividade do glicerol como plastificante em filmes de amido em comparação com a sacarose.

De acordo com Galdeano *et al.* (2009), a adição de plastificantes aos filmes de amido ajuda a diminuir sua inerente fragilidade, reduzindo as interações intermoleculares amido-amido, aumentando a mobilidade de cadeias poliméricas o que leva a uma melhoria nas suas propriedades mecânicas, resultado em filmes menos quebradiços, melhorando sua flexibilidade. Estes autores compararam a efetividade do glicerol e da sacarose como plastificantes em filmes de amido e relataram que a estrutura da sacarose, formada por -D-glicose e -D-frutose pode restringir à interação efetiva entre a sacarose e



as cadeias poliméricas do amido, e o oposto ocorre com moléculas formadas por cadeias lineares, como o glicerol, que é capaz de interagir de forma mais eficiente com o amido, levando a uma plastificação mais efetiva, como observado neste trabalho.

Os filmes obtidos neste trabalho apresentam comportamento distinto quanto à absorção de água em função dos diferentes plastificantes empregados, as formulações contendo sacarose apresentaram, em todos os tempos de análise, os maiores valores de grau de intumescimento, assim como as amostras produzidas com os maiores teores de glicerol (Tabela 4). Um estudo feito por Veiga-Santos *et al.* (2007) analisou o uso de açúcares como plastificante em filmes de amido e verificou que o aumento da concentração de sacarose na formulação favoreceu a cinética de absorção de água do material. Além disso, Zhong e Li (2014) observaram que, conforme filmes de amido/glicerol absorvem água, o glicerol torna-se indisponível para ligar-se com moléculas de amilose. Observaram também que a capacidade do filme de absorver água aumenta conforme aumenta-se a concentração de glicerol, até certo ponto, isso porque o filme se torna mais hidrofílico requerendo menos energia para absorver água. Esses estudos corroboram os resultados obtidos neste trabalho, uma vez que os filmes mostraram os melhores resultados quando produzidos com maiores concentrações dos plastificantes.

De acordo com a norma da *American Society for Testing and Materials* (2000a), permeabilidade ao vapor de água pode ser definida como a taxa de transmissão de vapor de água através da unidade de área do material plano, a uma determinada espessura, induzida pela diferença de pressão de vapor entre duas superfícies específicas, sob condições de temperatura definidas, ou seja, a permeabilidade ao vapor de água é a medida da facilidade com que um material pode ser penetrado pelo vapor de água.

A permeabilidade ao vapor tende a aumentar com o aumento do teor de plastificantes hidrofílicos, como é o caso do glicerol, e neste trabalho o filme com o maior teor de glicerol foi o mais permeável. De

acordo com Mali, Grossmann e Yamashita (2010), o aumento do teor de glicerol leva ao aumento da permeabilidade aos gases de filmes hidrofílicos, ou seja, o glicerol se liga às moléculas do biopolímero, aumentando a mobilidade e diminuindo a densidade entre as suas moléculas, facilitando a transmissão dos gases, como o vapor de água, através do material.

## CONCLUSÃO

Todas as formulações empregadas resultaram em filmes contínuos, transparentes e inodoros. De forma geral, os filmes produzidos com glicerol foram mais fáceis de manusear. Os filmes produzidos com sacarose apresentaram maior grau de intumescimento, enquanto os filmes com maiores teores de sacarose (20 e 25 g/100 g) e glicerol (30 e 35 g/100 polímero) apresentaram os maiores valores de solubilidade, propriedade importante nos filmes orodispersíveis. A permeabilidade ao vapor de água foi maior no filme produzido com 35 g de glicerol/100 g de polímero.

Conclui-se, portanto, que as formulações com os maiores teores de sacarose e glicerol são as alternativas mais promissoras para o uso na produção de filmes orodispersíveis, no entanto, considerando a dificuldade de manusear os filmes plastificados somente com sacarose e a maior facilidade de trabalhar com formulações contendo glicerol, a combinação dos dois plastificantes numa mesma formulação poderia apresentar-se como sendo uma opção para testes futuros.

## 5 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Araucária pela bolsa de IC da autora deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. Standard test methods for water vapor transmission of material – E–96–00. *In*: ANNUAL book of ASTM standards. Philadelphia: ASTM, 2000a.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. Standard test methods for seal strength of flexible barrier materials – ASTM F882–91. *In*: ANNUAL book of ASTM standards. Philadelphia: ASTM, 2000b.

BORGES, A. F.; SILVA, C.; COELHO J. F. J.; SIMÕES, S. Oral films: current status and future perspectives I – galenical development and quality attributes. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 1–19, may. 2015a.

BORGES, A. F.; SILVA, C.; COELHO J. F. J.; SIMÕES, S. Oral films: current status and future perspectives II — intellectual property, technologies and market needs. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 108–121, may. 2015b.

CASTRO, P. M.; FONTE, P.; OLIVEIRA, A.; MADUREIRA, A. R.; SARMENTO, B.; PINTADO, M. E. Optimization of two biopolymer–based oral films for the delivery of bioactive molecules. **Materials Science and Engineering C**, v. 76, p. 171–180, 2017.

DENG, L.; KANG, X.; LIU, Y.; FENG, F.; ZHANG, H. Characterization of gelatin/zein films fabricated by electrospinning vs solvent casting. **Food Hydrocolloids**, v. 74, p. 324–332, 2018.

GALDEANO, M. C.; MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E.; YAMASHITA, F.; GARCÍA, M. A. Effects of plasticizers on the properties of oat starch films. **Materials Science and Engineering: C**, v. 29, p. 532–538, 2009.

GONTARD, N.; GUILBERT, S.; CUQ, J. L. Water and glycerol as plasticizers affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. **Journal of Food Science**, v. 58, n. 1, p. 206–211, 1993. DOI 10.1111/j.1365–2621.1993.tb03246.x.

HENRIQUE, C. M.; CEREDA, M. P.; SARMENTO, S. B. S. Características físicas de filmes biodegradáveis produzidos a partir de amidos modificados de mandioca. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n. 1, p. 231–240, 2008.

MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E.; YAMASHITA, F. Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 1, p. 137–156, 2010.

MOHAMED, M. I.; HAIDER, M.; MOHAMED ALI, M. A. Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drugs: in vitro/in vivo evaluation. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 6, p. 665–686, 2011.

MUSAZZI, U. M. et al. Poly (methyl methacrylate) salt as Im forming material to design orodispersible lms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 115, p. 37–42, 2018.

PATIL, P. C.; SHRIVASTAVA, S. K.; VAIDEHI, S.; ASHWINI, P. Oral fast dissolving drug delivery system: a modern approach for patient compliance. **International Journal of Drug Regulatory Affairs**, v. 2, n. 2, p. 49–60, 2014.

PERIOLI, L. et al. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. **Journal of Controlled Release**, v. 95, n. 3, p. 521–533, 2004.

PERUMAL, V. A.; LUTCHMAN, D.; MACKRAJ, I.; GOVENDER, T. Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 358, n. 1–2, p. 184–191, 2008.

RUSHIRAJ, J.; DASHARATH, P. Hot melt extrusion: an industrially feasible approach for casting orodispersible film. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 292–305, 2015.

SCARPA, M. et al. Key acceptability attributes of orodispersible lms. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 125, p. 131–140, 2018.

SUEIRO, A. C. **Desenvolvimento de filmes orodispersíveis à base de amido de mandioca, proteína de soja, gelatina e pululana**. 2018.

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

TEDESCO, M. P.; MONACO–LOURENÇO, C. A.; CARVALHO, R. A. Gelatin/hydroxypropyl methylcellulose matrices – polymer interactions approach for oral desintegrating films. **Materials Science and Engineering C**, v. 69, p. 668–674, 2016.

TEIXEIRA, E. M.; DA RO’Z, A. L.; CARVALHO, A. J. F.; CURVELO, A. A. S. The effect of glycerol/sugar/water and sugar/water mixtures on the plasticization of thermoplastic cassava starch. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, p. 619–624, 2007.

VASQUES, C. T. **Preparação e caracterização de filmes poliméricos a base de amido de milho e polipirrol para aplicação como biomaterial**. 2007.

Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

VEIGA–SANTOS, P.; OLIVEIRA, L. M.; CEREDA, M. P.; SCAMPARINI, A. R. P. Sucrose and inverted sugar as plasticizer. Effect on cassava starch–gelatin film mechanical properties, hydrophilicity and water activity. **Food Chemistry**, v. 103, p. 255–262, 2007.

ZHONG, Y.; LI, Y. Effects of glycerol and storage relative humidity on the properties of kudzu starch–based edible films. **Starch**, v. 66, p. 524–532, 2014

*Recebido em: 18/04/2019*

*Aceito em: 31/05/2019*